

Untersuchungen
zur rektalen Resorption
von Medikamenten aus Suppositorien

von

HERBERT WEILER

1956

Untersuchungen zur rektalen Resorption
von Medikamenten aus Suppositorien

D i s s e r t a t i o n
z u r E r l a n g u n g d e s D o k t o r g r a d e s
bei der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz



eingereicht von
H e r b e r t W e i l e r
geboren in Duisburg

Mainz 1956

Dekan: Prof. Dr. H. Rohrbach

1. Berichterstatter: Prof.Dr.H.Rochelmeyer

2. Berichterstatter: Prof.Dr.H.Albers

Tag der mündlichen Prüfung: 27.Februar 1956

Datum des Diploms 27.2.1956.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. H. Rochelmeyer, möchte ich an dieser Stelle danken für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und das Wohlwollen, das er mir stets zuteil werden liess.

Herrn Dr. W. Hennig darf ich für die Betreuung und Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Der Firma IMHAUSEN WERKE GMBH, Witten/Ruhr, bin ich für sachliche Unterstützung dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

Meiner Frau gewidmet

Will man einem Organismus einen Arzneistoff zuführen, so gibt es dazu mehrere Möglichkeiten, von denen die drei folgenden die wichtigsten sind: die perorale, die parenterale und die rektale Applikationsart. Ein peroral gegebenes Medikament wandert durch den Magen in den Darm und wird dort im allgemeinen ähnlich resorbiert wie die Nahrungsstoffe. Während eine Resorption im Magen nur selten stattfindet, verläuft sie vorwiegend im Dünndarm und Dickdarm. Die perorale Gabe ist die weitaus verbreitetste Applikationsart. Ihr steht die parenterale Applikation gegenüber. Bei dieser wird der Arzneistoff entweder direkt in die Blutbahn (intravenös), unter die Haut (subcutan) oder in den Muskel (intramuskulär) injiziert. Schon aus der Art der Einverleibung geht hervor, dass zwischen peroraler und parenteraler Applikation ein prinzipieller Unterschied besteht. Ein peroral gegebenes Medikament kann flüssig, fest, im Wasser leichter oder schwerer löslich sein, es muss nur bei der Magen-Darm-Passage derart in Lösung gehen, dass es durch die Darmwand resorbiert werden kann. von dort aus wird es mit dem Blut über die Pfortader zunächst der Leber zugeführt, bevor es in den grossen Kreislauf übergeht und am Erfolgsorgan seine Wirkung entfalten kann. Alle peroral eingenommenen Stoffe müssen also die Leber passieren. Diese hat aber die Aufgabe, die in den Organismus kommenden Nahrungsstoffe einer Sichtung zu unterwerfen, um den Körper vor schädlichen Einflüssen zu schützen. Daher können auch die Arzneistoffe in der Leber gespeichert, durch Um- oder Abbau in ihrer Wirkung geschwächt oder abgewandelt werden, bevor sie in den Kreislauf und damit zur Wirkung kommen. Jedes peroral gegebene Medikament benötigt daher eine mehr oder weniger lange Zeit bevor es eine Reaktion auslöst.

Anders verhalten sich die Pharmaka, die auf parenteralem Wege dem Organismus beigebracht werden. Bei der intravenösen Injektion werden sie direkt in die Blutbahn gebracht und kommen sofort und ungemindert zur Wirkung. Sie müssen

aber in molekulardisperser, isotonischer und annähernd neutraler Lösung vorliegen und steril sein. Das gleiche gilt für die subcutane Injektion, bei der man die Lösung in das Unterhautzellgewebe bringt, von wo aus es rasch in den Blut- und Lymphstrom diffundiert und zur Wirkung gelangt. Man beobachtet hier schon eine Verzögerung der Wirkung. Für die intramuskuläre Injektion eignen sich ausser echten Lösungen auch kolloidale wässerige und ölige Lösungen, ja selbst Suspensionen, vorausgesetzt, dass sie steril sind. Man setzt gewissermassen ein Depot, aus dem je nach Art die Resorption und Verteilung im Organismus mehr oder weniger schnell, aber gleichmässig erfolgt.

Bei diesen parenteralen Applikationsarten wird also das Pharmakon dem Organismus so zugeführt, dass es nicht die Leber passieren muss und dadurch voll zur Wirkung kommen kann, während alle peroral gegebenen Stoffe der Einwirkung der Leber ausgesetzt sind.

Beide Applikationsarten haben für die ärztliche Praxis Vor- und Nachteile. Die Vorteile der peroralen Gabe liegen zweifellos in der einfachen Beibringung. Das Medikament braucht nur in eine gut zu nehmende Form (Tablette, Dragée, Tropfen, Pulver) gebracht zu werden und kann dann überall und jederzeit heruntergeschluckt werden. So ist auch dies von jeher die gebräuchlichste Medikation. Es können ihr aber auch Schwierigkeiten entgegenstehen, die die perorale Gabe für eine Anzahl von Fällen ungeeignet erscheinen lassen, und zwar sowohl hinsichtlich des Medikamentes selbst, als auch von Seiten des Patienten. So gibt es eine grosse Anzahl von Stoffen, die durch die Verdauungssäfte des Magens und Darmes ihre Wirkung verlieren; andere, die zwar zur Resorption kommen, in der Leber aber unwirksam oder auch zu giftigeren Verbindungen umgebaut werden. Diese Stoffe sind nur parenteral applizierbar. Oft spielt dabei die Zeit bis zum Wirkungseintritt eine ausschlaggebende Rolle, so z.B. bei Insuffizienzen, bei spastisch verursachten, schmerzhaften Koliken. Hier würde die Wirkung eines peroral gegebenen Medikamentes nicht

schnell genug einsetzen. Sodann gibt es Medikamente, die, peroral genommen, Reizerscheinungen verursachen, als deren Folge Appetitlosigkeit, Übelkeit, ja bisweilen Erbrechen auftreten. Und schliesslich gibt es Fälle, wo Erkrankungen des Magens oder Darmes eine perorale Gabe direkt verbieten. In allen diesen Fällen ist eine perorale Applikation nicht möglich. Zum Unterschied hiervon sieht man bei der parenteralen Injektion stets eine sofortige Wirkung. Das macht sie in der Therapie zum unentbehrlichen Hilfsmittel. Aber auch diese Applikationsart ist nicht jederzeit und überall anwendbar, vielmehr ist stets ein gewisser Aufwand erforderlich. Besonders dort, wo eine unmittelbare Wirkung erzielt werden soll, müssen die für eine injizierbare Lösung einzuhaltenden Voraussetzungen erfüllt sein, so- dann muss die Applikation von medizinischen Fachkräften mit sterilen Geräten vorgenommen werden. Die Injektions- behandlung ist auch kostspieliger und zeitraubender als die perorale Gabe, zwei Faktoren, die ebenso ins Gewicht fallen können wie die häufig vorhandene Abneigung des Patienten gegen die Injektion. Zudem hat es, auch in neuerer Zeit nicht an warnenden Stimmen gefehlt (1), die wegen der psychischen und physischen Alteration mancher labiler Personen die Injektion auf ein Minimum beschränkt sehen wollen. Es gibt auch Fälle, wo man wegen der äusseren Verfassung der Kranken gern auf die Injektion verzichten möchte, wie beispielsweise bei Säuglingen und Kleinkindern.

Um die für beide Applikationsarten bestehenden Nachteile zu umgehen, wird vielfach die rektale Applikation angewandt. Bei dieser nützt man die Resorptionsfähigkeit der Mastdarmschleimhaut aus, um dem Organismus Medikamente beizubringen. Die rektale Applikation umfasst technisch Einläufe und Zäpfchen. Bei den Einläufen wird das Medikament in Wasser aufgelöst und mit einem Katheter in das Rektum eingebracht. Hierbei werden, je nach Menge des Lösungsmittels, bei etwa 50-200 ml Flüssigkeit nur das Rektum, bei mehr auch die unteren Abschnitte des

Dickdarms angefüllt (2) und mit dem Wasser auch das Pharmakon resorbiert. Während also bei den Einläufen (Klysmen) allein das Wasser als Vehikel dient, enthalten die Suppositorien als Trägerstoff (Vehikel) eine bei Zimmertemperatur feste Masse, die nach Zumischen des oder der Medikamente durch Pressen oder Giessen geformt wird. Bei diesen Suppositorien-Grundmassen handelt es sich um Fette oder in der Konsistenz fettähnliche Verbindungen, die durch Schmelzen oder sich auflösen im Rektum das Medikament an die Schleimhaut abgeben.

Über die Zusammensetzung und einige Eigenschaften dieser Trägerstoffe liegen zahlreiche technologische Veröffentlichungen vor, über die F. Gstirner (3), H. Gubitz und K. Gubitz (4), W. Kern (5) in Deutschland, E. Soos (6) in Österreich, zusammenfassend berichten. Nach ihnen kann man die Suppositorienmassen in drei Körperklassen einteilen, die sich in chemischer und physikalischer Hinsicht voneinander unterscheiden. Es sind dies 1. fettartige Grundmassen, 2. wasserlösliche Massen und 3. Emulsionsmassen. Die wichtigsten Vertreter dieser Massentypen sollen kurz beschrieben werden.

Aus der ersten Reihe ist die bekannteste und nach den meisten Arzneibüchern offizinelle Suppositoriengrundmasse das Oleum Cacao, das durch Pressen aus den Früchten von Theobroma Cacao L. gewonnene Fett. Es besteht aus den Estern der Stearin-, Palmitin-, Oel- und Linol-säure und bildet eine gelblich-weiße bei Zimmertemperatur brüchig spröde Masse, die nach Kakao riecht. Der Schmelzpunkt liegt zwischen 30 und 35°. Neben seiner Neigung, ranzig zu werden, besonders wenn es wie üblich im geraspelten Zustand aufbewahrt wird, geht es, wie J. Büchi und P. Oesch (7) fanden, beim Erhitzen über 36° aus der stabilen, bei 30-35° schmelzenden und bei 22-26° erstarrenden α -Form in die schon bei 23-25° schmelzende, erst bei 16-19° erstarrende instabile β -Form über. Dies sind für die pharmazeutische Verwendung in grossem Masstabe

entschiedene Nachteile, die, ebenso wie einige technische Verarbeitungsschwierigkeiten und auch Verknappungen während der Kriegszeiten, zur Herstellung der anderen Trägermassen Anlass gaben.

Das Suppositol ist ein aus fetten Pflanzenölen durch teilweise Hydrierung gewonnenes Neutralfett, blassgelb, geruch- und fast geschmacklos. F 34-37°. Nach H. Hofmann und U.H. Hornbogen (8) soll es jedoch bei der Applikation einen örtlichen Reiz ausüben.

Oleum Arachidis hydrogenatum ad suppositoria ist ein gehärtetes Erdnussöl. F 33-35°, E 26°. Es wurde wegen seiner günstigen Verarbeitungseigenschaften von H. Gfeller (9) bereits 1934 in der Schweiz als Austauschstoff für Oleum Cacao vorgeschlagen.

Cebes, ein Palmkernstearin vom F 33-34° und einem E von 30°, über welches K. Münzel (10) berichtet, hat sich in Deutschland nicht eingeführt.

Die Masse "Schlüter 220" besteht aus einem Gemisch hydrierter Pflanzenfette.

Bei den wasserlöslichen Suppositorienmassen finden wir Stoffe, deren Schmelzpunkt zwar oberhalb der Körpertemperatur liegt, die sich aber im Sekret des Mastdarmes lösen sollen.

Das hierhin gehörende Postonal besteht nach Angaben von L. Middendorf (11) aus 90% reinstem Oxydwachs (Polyäthylenoxyd) und 10% eines Kondensationsproduktes aus 40 Mol Äthylenoxyd und 1 Mol Ricinusöl. Die Masse ist gelblich und wasserlöslich. Der Schmelzpunkt des Postonal, welches im Erg.B.6 Aufnahme fand, beträgt etwa 60°, der des etwas niedriger polymerisierten Postonal W 50°. Diese Suppositorienmassen sind im allgemeinen gut zu verarbei-ten. Sie sollen sich trotz ihrer über der Körpertemperatur liegenden Schmelzpunkte im Sekret des Darmes lösen. Dies trifft aber bei Postonal nur für frisch bereitete Zäpfchen zu, während sie mit zunehmender Lagerung erhärten und dann häufig unverändert wieder ausgestossen werden. Auch Inkompatibilitäten mit einigen Arzneimitteln wurden bei den

Polyäthylenoxyden beobachtet (12, 13).

Suppogen O und ON sind reine Polyäthylenoxyde verschiedener Polymerisationsgrade, und Suppobasin ist ein Gemisch derartiger Körper.

Glycerin-Gelatine ist ein bei Zimmertemperatur festes Gel, welches je nach inkorporiertem Arzneistoff 7-15% Gelatina alba, 50-70% Glycerin neben einem geringen Prozentsatz Wasser enthält. Diese Suppositorien wirken mitunter stark abführend, und benötigen, zum Schutz vor Schimmelbildung, einen Zusatz von Konservierungsmitteln.

Die Körperklasse der sogenannten Emulsionsmassen besteht aus indifferenten Trägerstoffen, denen Emulgatoren zugesetzt sind.

Stadasuppol, von H. Köhler (14) bewusst als Emulsionsmasse aufgebaut, stellt ein Gemisch der nichtwässerigen Anteile einer Öl-in-Wasser-Emulsion dar. Einem indifferenten Träger aus Paraffinkohlenwasserstoffen sind drei Emulgatoren zugesetzt, nämlich Lecithin, Triäthanolaminstearat und Emulgade F (ein Gemisch höherer, gesättigter Fettalkohole, unter Zusatz von Fettalkoholsulfonaten nichtionogener Emulgatoren). $F = 41^{\circ}$, $E = 37-39^{\circ}$. Nicht angenehm ist die zu weiche Konsistenz der aus dieser Masse bereiteten Suppositorien.

Butyrum Tego E ist eine wachsartige, elfenbeinfarbene Substanz, die im wesentlichen aus Mono- und Dipropylenglykolestern der Palmitin- und Stearinsäure besteht, deren $F 32,5-34,5^{\circ}$ und $E 32^{\circ}$ beträgt. Die Masse vermag bis zu 30% ihres Eigengewichtes an Wasser aufzunehmen, wobei eine beständige, leicht giessbare und schnell erstarrende Emulsion entsteht.

Suppositorienmasse Imhausen H ist eine weisse feste Masse, $F = 33-34^{\circ}$, $E = 27^{\circ}$, und besteht nach E. Schneider (15) und H. Jäger (16) aus Triglyceriden der Fettsäuren C_8 bis C_{12} , denen eine geringe Menge Monofettsäureglycerinester als Emulgator zugesetzt ist. Die Masse wird nicht ranzig, besitzt keine instabile Modifikation, erstarrt nach dem Ausgiessen relativ schnell, wird verhältnismässig hart

und ist leicht aus den nicht vorbehandelten Formen zu nehmen. Diese technisch wertvollen Qualitäten haben sie zu einer sehr verbreiteten Suppositorienmasse werden lassen (5, 17).

Lasupol ist ein Ester der Phthalsäure mit verschiedenen höheren Fettalkoholen und enthält geringe Mengen eines Fettalkohols und eines Emulgators (18). Lasupol wurde ebenso wie Suppositol im Nachtrag zum DAB.6 von 1943/44 für Rezepturzwecke zugelassen.

Bezüglich der W i r k u n g s a r t kann man sowohl bei den Klysmen als auch bei den Suppositorien zwischen einer R e i z w i r k u n g und einer R e s o r p t i o n s w i r k u n g unterscheiden. Im ersten Falle dient der medikamentös gesetzte (örtliche) Reiz zur Auslösung einer verzögerten, geschwächten oder darniederliegenden Peristaltik des Darmes und verfolgt damit einen abführenden Effekt. Im zweiten Falle aber soll das Medikament durch die Schleimhaut des Darmes resorbiert werden und an einer anderen Stelle des Organismus seine Wirkung entfalten. Die in dieser Arbeit diskutierten Fragen betreffen nur auf rektalem Wege resorbierte Stoffe, welche dann im Organismus ihre entsprechende Wirkung am Erfolgsorgan auslösen. Da für Klysmen bezüglich der Resorptionsmöglichkeit andere Verhältnisse gelten, werden sie ebenfalls aus dem zu besprechenden Fragenkomplex herausgenommen. Die im Folgenden behandelten Probleme betreffen also lediglich die rektale Applikation mittels Suppositorien, durch die das inkorporierte Pharmakon an die Rektumschleimhaut herangetragen und dort resorbiert wird.

Die rektale Applikation mit Suppositorien ist zwar schon lange üblich (19, 20), erfährt aber immer noch unterschiedliche Beurteilung. Das hängt damit zusammen, dass von den zahlreichen Faktoren, die hier eine Rolle spielen, noch zu wenige bekannt sind, oder dass über sie nur unzureichende Kenntnisse vorliegen. Wesentliche Punkte aus Anatomie und Physiologie des Rektums, welche für die Resorption von Arzneimitteln von Bedeutung sein können, seien daher im

Folgenden nochmals zusammengefasst.

Die Anatomie des Rektums ist bekannt und in den einschlägigen Lehrbüchern der Anatomie dargestellt (21-25). Als Endabschnitt des Magendarmkanals schliesst sich das Rektum über die Sigmaschlinge (Colon sigmoides) an den Dickdarm (Colon) an. Bei einer durchschnittlichen Länge von 15-18 cm besteht es anatomisch und funktionell aus zwei Abschnitten: der obere ($\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ seiner Länge) bildet die dehnungsfähige Pars ampullaris (Ampulla recti), während der untere (das letzte $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$) grösstenteils innerhalb des Dammes liegt und die mit Schliessmuskeln ausgestattete Pars analis bildet. Ihren caudalen Abschluss bildet der After (Anus). Dieser letzte Teil haftet fest in der Umgebung und dient lediglich als Ausführungsgang, während die Pars ampullaris beweglich, verschieblich und dehnbar ist. Die Pars analis ist normalerweise immer fest geschlossen, Öffnung tritt nur bei Defäkation ein. Das Rektum ist beim Darmgesunden normalerweise leer und wirkt nur als Reservekotbehälter, wenn eine Defäkation nicht möglich ist. Die Wand des Rektums besteht, wie die des Darmes, aus mehreren Schichten. Die dem Darmlumen zugekehrte Schicht ist die Schleimhaut (Mucosa). Abweichend von der übrigen Darmschleimhaut ist ihre Oberfläche glatt und zeigt weder Zotten noch Krypten. Sie bildet bei leerem Rektum längsverlaufende, verschiebliche Kontraktionsfalten, die nur durch die etwa 6 cm von der Analöffnung nach innen gelegenen, nicht verstreichbaren Querfalten (Plicae transversae) unterbrochen werden.

Wird in das Rektum ein Zäpfchen eingeführt, so wandert es stets durch die Pars analis hindurch und bleibt, wie später zu schildernde Versuche zeigten, stets im Fundus der Pars ampullaris liegen. Dadurch gewinnt die Gefässversorgung gerade dieses Bezirkes besondere Bedeutung für die Resorption von Medikamenten.

Die Venen, welche das Blut des Rektums abführen, bilden mit ihren zahlreichen Anastomosen ganze Geflechte von

Gefässen (Plexus venosi anales), die teils in der Schleimhaut, teils in der darüber liegenden Schicht der Darmwand (Submucosa) verlaufen, und die das ganze Rektum - besonders in diesem unteren Teil - durchziehen. Die Wurzeln dieser ableitenden Gefässe kommen aus den 8-10 Venenknäulen (Columnae rectales), die cranial unmittelbar über der Pars analis liegen. Aus diesem Plexus venosi analis sammeln sich die Venen zu grossen Stämmen, innerhalb derer man zwei Stromrichtungen unterscheiden kann: ein aufsteigendes System, welches in die Vena rectalis cranialis mündet, über die Vena mesenterica caudalis in die Vena portae und damit in die Leber führt; es bildet den Hauptabflussweg der oberen $\frac{2}{3}$ des Rektums. Das andere ist ein transversales System, das sich im unteren Drittel des Rektums in 2 Richtungen gliedert: in Äste, die die Muskelschicht der Pars analis horizontal durchsetzen und in Äste, welche um den Sphincter ani zu den paarigen Venae anales verlaufen. Diese beiden letztgenannten Venenzüge (Venae rectales caudales und Venae anales) ergiessen ihr Blut über die Vena ilica interna beziehungsweise Vena pudendalis interna in die grosse Körperhohlvene (Vena cava), d.h. in den grossen Körperkreislauf. Beide Venenstromrichtungen sind, wie schon erwähnt, durch äusserst zahlreiche Anastomosen untereinander verbunden. Ihre Bedeutung wird von verschiedenen Seiten ebenso unterschiedlich eingeschätzt, wie die ableitenden Fähigkeiten der Venae rectales caudales und der Venae anales.

Während man die anatomischen Verhältnisse als völlig geklärt betrachten darf, sind die physiologischen Verhältnisse nicht so übersichtlich. Bekannt sind die Funktionen dieses Darmabschnittes hinsichtlich der Exkretionsvorgänge und die Möglichkeit, dass auch in den letzten Darmabschnitten Flüssigkeit resorbiert werden kann. Ungeklärt ist die übrige Physiologie des Rektums, vor allem die Funktionen der Darmschleimhaut und ihre Resorptionsmöglichkeiten, sowie die Faktoren, die diese beeinflussen können. Man ist hier bisher noch auf Analogieschlüsse aus den Verhält-

nissen an Dünn- und Dickdarm angewiesen, die eingehend studiert worden sind (26-30). Ebensowenig geklärt ist die Betätigung der Resorptionsbahnen, die, wie schon geschildert, einerseits über die Vena portae zur Leber, andererseits über die Vena cava in den grossen Körperkreislauf führen. Hier steht die Ansicht, dass alle mittels Suppositorien in das Rektum eingeführten Medikamente den Weg über die Leber umgehen, und so direkt am Erfolgsorgan angreifen (3, 5, 31-33), derjenigen gegenüber, dass die Hauptresorption über die Leber gehe und nur unbedeutende Mengen des Pharmakons die Leberschranke umgehen (34-37). Über die Rolle, die eventuell die Lymphgefässe bei der Resorption spielen, ist bislang nichts bekannt (38). Schliesslich wird es nicht ohne Bedeutung sein, ob ein Pharmakon wasser- oder lipoidlöslich ist, da wasserlösliche Stoffe interzellulär, lipoidlösliche dagegen intrazellulär resorbiert werden (R. Höber (28)).

Aus der Anatomie des Rektums ergibt sich, dass die Resorption von Medikamenten sowohl über Gefässbahnen erfolgen kann, die zur Leber hinführen, als auch über solche, die unter Ausschaltung der Leber direkt in den grossen Kreislauf münden. Eine völlige Umgehung der Leber dürfte aber unwahrscheinlich sein.

Es ist zu erwarten, dass sowohl die Art des Pharmakons als auch die des Vehikels auf den Umfang und die Schnelligkeit der Resorption von wesentlichem Einfluss ist. Hierüber liegen in der Literatur schon einige Untersuchungen vor:

Es ist das Verdienst von R. Rapp (32), erstmals auf Fragen der Resorption aus wässrigen Lösungen (Klysmen) und aus Suppositorien mit Oleum Cacao als Grundmasse hingewiesen zu haben. Er applizierte sich einerseits in Wasser gelöstes Methylenblau als Klyisma und stellte fest, dass es in etwa der Hälfte der Zeit im Harn sichtbar wurde, als wenn er fein gepulvertes Methylenblau in Oleum Cacao als Suppositorium anwendete.

An diese Versuche anschliessend, untersuchte E. Schroff (39) die Resorptionsgeschwindigkeit von Natriumjodid und Natriumsalicylat aus Suppositorien mit verschiedenen zusammengesetzten Grundmassen, die neben Oleum Cacao unter anderem Wasser und Emulgatoren enthielten. Es zeigte sich, dass beide Stoffe aus einer Öl/Wasser-Emulsion mit Lecithin schneller im Harn nachweisbar waren als aus Wasser/Öl- oder Quasi-Emulsionen, die sich von reiner Cacaobutter nicht unterschieden. (vgl.Tab.1)

Tab. 1

Resorptionsgeschwindigkeit von Arzneistoffen, die in verschiedenen Systemen verarbeitet, in Suppositorien vorlagen. (Zeitdauer bis zum ersten Nachweis.)

Wirkstoff	Suspension	Quasi-Emulsion	Wasser/Fett-Emulsion	Fett/Wasser-Emulsion
⁺ Natriumsalicylat	36 min.	36 min.	35 min.	25 min.
⁺ Natriumjodid	20 "	20 "	19 "	13 "
⁺⁺ Natriumsalicylat	16 min.	15 min.	12 min.	11 min.
⁺⁺ Salicylsäure	38 "	36 "	29 "	20 "

⁺) E. Schroff (39)

⁺⁺) J. Büchi und P. Oesch (40)

Die Arbeiten der genannten Autoren wurden später noch einmal von J. Büchi und P. Oesch (40) unter dem Gesichtspunkt variiert, dass die Verteilung des Wirkstoffes in der Suppositorienmasse von Bedeutung ist; und zwar nicht nur bei leicht, sondern auch bei schwer wasserlöslichen Stoffen. Die Autoren verwandten Natriumsalicylat und Salicylsäure als Testsubstanzen, die, wenn nicht in der angegebenen Wassermenge löslich, feinst angerieben verarbeitet wurden. Nach der Applikation wurde "der nach bestimmten Zeitabständen ausgeschiedene Harn" qualitativ auf Anwesenheit

von Salicylsäure untersucht und die Zeit bis zu ihrem ersten Auftreten gemessen. Diese Ergebnisse, sowie die von E. Schroff (39), sind in Tab. 1 wiedergegeben.

Man sieht, dass die Ergebnisse zwar zeitlich unterschiedlich, aber dennoch gleichsinnig verlaufen. Trotzdem sind quantitative Schlussfolgerungen, auf die es besonders ankommt, nicht möglich.

In der Folgezeit war es J. Ravaud (41), welcher erstmals quantitative Untersuchungen über die rektale Resorption aus Suppositorien anstellte und diese in Vergleich zur peroralen Gabe brachte. Der Autor verglich die Ausscheidung von Chinin und Veronal in den Harn bei zwei Versuchspersonen, die jeweils 0,5 g Chinin als Cachet oder Suppositorium beziehungsweise 0,5 g Veronal in gleicher Form erhalten hatten:

Chinin

	Versuchsperson A		Versuchsperson B	
	<u>peroral</u>	<u>rektal</u>	<u>peroral</u>	<u>rektal</u>
1. Tag	148,5 mg	72,4 mg	45,6 mg	27,5 mg
2. "	52,2 "	30,9 "	35,1 "	34,2 "
3. "	18,9 "	103,4 "	22,2 "	8,8 "
4. "	19,8 "	39,7 "	11,6 "	42,7 "
5. "	14,3 "	7,7 "	3,5 "	7,3 "
6. "	21,1 "	34,3 "	0,6 "	11,6 "
7. "	12,1 "	3,6 "	2,0 "	4,1 "
8. "	18,5 "		0,8 "	5,4 "
	305,4 mg	292,0 mg	121,4 mg	141,6 mg

Durch diese Versuche kommt er zu dem Schluss, dass "Medikamente, die als Suppositorien gegeben werden, in den grossen Kreislauf gelangen, als seien sie intravenös gegeben worden, d.h. ohne dass sie die Leberschranke durchbrechen mussten".

Diesen Schlussfolgerungen wurde von A. Cestari (34) widersprochen, welcher unter rein anatomischen Gesichtspunkten,

verbunden mit Röntgenaufnahmen von Bariumsulfateinläufen zu beweisen versuchte, dass eine Umgehung der Leber bei diesen Versuchen unmöglich sei. A. Cestari (34) führt als weitere Stütze für seine Ansicht einen Versuch von J. Stokvis (36) an. Dieser Autor konnte zeigen, dass bei einem Kaninchen nach einem Einlauf von 1 ml gesättigtem Schwefelwasserstoffwasser schon nach kurzer Zeit in der Atemluft Schwefelwasserstoff nachweisbar war, ohne dass das Kaninchen Vergiftungserscheinungen zeigte, während es nach subcutaner Injektion von 1/2 ml Schwefelwasserstoffwasser stärkste Vergiftungserscheinungen (Krämpfe, Blutdruckanstieg) zeigte. So kommt er zu dem Schluss, dass die Stoffe bereits in einer Entfernung von 7-8 cm über der Analöffnung in das Sammelgebiet jener Venen kommen, die zur Pfortader und damit zur Leber führen, und dass nur ein verschwindend kleiner Teil über die Anastomosen in die Vena cava gelangen.

Während die Versuche von L. Bisotti (42) mit Traubenzuckerklystieren am Kaninchen keine Hinweise für die Resorption aus Suppositorien erkennen lassen, sind die Versuche von K. Bucher (43) an der Ratte sehr aufschlussreich. Der Autor verabfolgte Ratten radioaktives Natriumphosphat, mit welchem einmal 0,5 cm lange, das andere Mal 2 cm lange Wattetampons getränkt waren. Es zeigte sich, dass bei den 0,5 cm langen Pseudosuppositorien 75% der radioaktiven Substanz im grossen Kreislauf und 25% in der Pfortader nachweisbar waren, während sich bei den 2 cm langen Tampons das Verhältnis auf 50% zu 50% verschob. Dieser letzte Versuch bestätigt als einziger (allerdings an der Ratte) die auf Grund des Venenverlaufes erwartete Verteilung der aktiven Substanz auf beide Resorptionswege.

Zur gleichen Ansicht wie A. Cestari (34) kommen auch A. Quevauvillier und Y. Jund (38). Die Autoren machten mit einem leichten Bariumsulfateinlauf das Colon descendens, die Sigmaschlinge und den Rektumverlauf röntgenologisch sichtbar und führten anschliessend ein Kontrastzäpfchen

ein. Dies bestand aus Oleum Cacao, dessen Schmelzpunkt durch Zusatz von Cera flava erhöht war, und Bariumsulfat. Während das 5 Minuten nach Versuchsbeginn aufgenommene Röntgenbild die Form des Zäpfchens noch klar erkennen liess, zeigte das nach 25 Minuten aufgenommene Bild eine weitgehende Verschattung des ganzen Rektums. Die Autoren schliessen daraus, dass sich die Medikamente eines Zäpfchens auf die ganze Ampulle verteilen und daher der grösste Teil der Wirkstoffe über die zur Leber führenden Venen resorbiert werden. Diese Untersuchung gibt jedoch durch das Zusammenfliessen von Kontrasteinlauf und -zäpfchen kein eindeutiges Bild.

Die Tatsache, dass kurz vor und während des 2. Weltkrieges neben Oleum Cacao noch andere, zum Teil synthetische Suppositorienmassen eingeführt wurden, gaben H. Hofmann (44) und Mitarbeitern Veranlassung, erstmals vergleichende Untersuchungen anzustellen, ob und welche Unterschiede sich hinsichtlich der Resorption aus einer Reihe dieser Trägermassen feststellen liessen. Mit Oleum Cacao als Standardsubstanz und Natriumsalicylat als Testsubstanz wurde die Resorption aus Lasupol (Phthalsäurediäthylester), Postonal (wasserlösliches Polyäthylenoxyd), Suppobasin (Gemisch von wasserlöslichen Oxydwachsen) und drei synthetischen Paraffinkohlenwasserstoffen verglichen. Hiernach erwiesen sich die synthetischen Produkte sämtlich dem Oleum Cacao überlegen. Zu dieser Arbeit ist kritisch zu bemerken, dass nicht die individuell stark differierenden absoluten Ausscheidungen an Salicylat gemessen wurden, sondern die Konzentration im Harn (mg %) in 2-stündlichen Intervallen. Es ist daher auch aus den gefundenen Werten kein Anhaltspunkt für die tatsächliche Grösse der Resorption zu gewinnen.

Eine weitere vergleichende Untersuchung hinsichtlich der Resorption aus verschiedenen Suppositorienmassen stellten R. Charonnat, L. Chevillard und H. Giono (45) an. Sie verfolgten die Stärke der Hyperämie, die durch die rektale Resorption von Nicotinsäureester am Ohr des Meerschwein-

chens hervorgerufen wird. Hierbei zeigten Suppositorien aus Glycerin-Gelatine die stärksten, Oleum Cacao eine verringerte und Polyäthylenoxydkondensate (Postonal) die geringste Wirkung.

Diese Ergebnisse sind mit jenen von H. Hofmann (44) und Mitarbeitern nicht vergleichbar, da die Pharmaka verschiedene sind und die Versuche in einem Falle am Menschen, im anderen Falle am Meerschweinchen durchgeführt wurden.

Ebenfalls vergleichende Untersuchungen über die Resorption aus verschiedenen Suppositorienmassen führten A. Cachillo und H. Hassler (46) durch. Sie bestimmten 2 Stunden nach Applikation von 0,6 g Acid. acetylosalicylic. deren Blutspiegel und glaubten, hieraus Schlüsse auf die Resorptionshöhe des Pharmakons ziehen zu können. Tatsächlich stellt aber der Blutspiegel nur ein Fließgleichgewicht zwischen Resorption und Exkretion dar (F. Dost (47)) und kann nur dann zu verwertbaren Resultaten führen, wenn der Blutspiegelverlauf innerhalb kurzer Intervalle über längere Zeit, nicht aber nur ein einziges Mal bestimmt wird.

Eine derartige Untersuchung führten A. Del Pozo und G. Cemeli (48) durch. Sie verwandten ausser Oleum Cacao vier verschiedene Arten der Suppositorienmasse Imhausen, die von der Herstellerfirma mit W, V, H und E bezeichnet sind. Anhand des Blutspiegels wurde der Resorptionsverlauf von Natriumsalicylat nach 10, 20, 40 und 60 Minuten bestimmt. Es zeigte sich, dass die Resorption aus den Imhausen-Massen W und V über der aus Oleum Cacao, aus den Massen H und E unter der aus Oleum Cacao lag. Die höchste Konzentration im Blut, nämlich 1100 γ /ml, wurden 20 Minuten nach Verabfolgung von Natriumsalicylat in Imhausenmasse W erreicht.

Mit diesem Überblick ist die gesamte Literatur referiert, die sich mit der Resorption aus Suppositorien befasst. Darüber hinaus finden sich nur solche Untersuchungen, die zum Ziel hatten, die Möglichkeit der rektalen Gabe einiger Spezialitäten und den damit erreichbaren Blutspiegel festzustellen z.B. Cibazol, Irgapyrin, Aminophyllin,

Cardiazol-Chinin usw. Diese Untersuchungen wurden ausschliesslich unter therapeutischen Gesichtspunkten durchgeführt, sie geben aber keinen Hinweis auf die Menge des resorbierten Pharmakons.

Will man Untersuchungen über die Resorption von Medikamenten anstellen, so müssen zunächst einige methodische Fragen geklärt werden.

Die Frage der Testsubstanz und ihrer quantitativen Verfolgung von der Resorption bis zur Ausscheidung aus dem Körper ist von ausschlaggebender Bedeutung für beweiskräftige Versuche. Eine ideale Testsubstanz müsste leicht und vollständig resorbierbar und für den Organismus völlig unschädlich sein, bei der Körperpassage weder um- oder abgebaut noch im Gewebe gespeichert werden, und bei schneller und vollständiger Ausscheidung in den Harn auf chemischem Wege quantitativ gut bestimmbar sein. Messungen pharmakologischer Effekte oder therapeutische Beobachtungen (z.B. "Entfieberung", Lösung von Spasmen oder Ähnliches) sind für Resorptionsuntersuchungen nicht geeignet, da sie bei zu grossen Fehlermöglichkeiten keine quantitativen Aussagen über die resorbierte Menge gestatten.

Da eine solche ideale Testsubstanz noch nicht bekannt ist, muss man sich auf einige bekannte Pharmaka beschränken, die in einer solchen Menge appliziert werden können, dass sie chemisch mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden können, selbst wenn individuelle Schwankungen von Person zu Person zu erwarten sind. Da man die Resorption im allgemeinen nicht direkt, d.h. durch Abwanderung der Testsubstanz aus dem Rektum bestimmen kann, werden für ihre Beobachtung zwei Möglichkeiten herangezogen: Die Bestimmung des Medikamentes im Blut oder seine Ausscheidung in den Harn, und es fragt sich, ist es zweckmässiger den Blutspiegel oder den Ausscheidungsverlauf zu bestimmen? Wenn sich auch für beide Möglichkeiten Argumente anführen lassen, so hat doch die Verfolgung des Ausscheidungsverlaufes den Vorzug. Im Blut kann man zwar zu verschiedenen

Zeitpunkten die Konzentration des resorbierten Pharmakons bestimmen und daher Aussagen machen, ob diese für eine therapeutische Wirkung ausreichend ist. Aber ein Rückschluss auf die gesamte, bis dahin resorbierte Menge ist nicht möglich: Die Blutmenge ist nicht genau bekannt, die Menge von $1/13$ des Körpergewichtes ist nur grössenordnungsmässig zutreffend. Ausserdem ist der Blutspiegel keine konstante Grösse, sondern setzt sich aus der zum Zeitpunkt der Blutentnahme resorbierten und abgebauten, beziehungsweise ausgeschiedenen Menge des Pharmakons zusammen. Dabei weiss man nicht, wieviel im Gewebe oder in den Organen gespeichert wird. Und schliesslich ist die Konzentration des Pharmakons im Blut häufig so gering, dass eine einwandfreie Bestimmung in kleinen Blut- oder Serummengen nicht durchführbar ist.

Berücksichtigt man alle diese Faktoren, so wird man den Untersuchungen des Pharmakons im Harn eine grössere Beweiskraft für die Resorptionsgrösse zusprechen. Der Harn stellt den Abschluss der Körperpassage dar, und die mit ihm innerhalb bestimmter Zeitintervalle ausgeschiedene Menge Pharmakon kann daher Rückschlüsse auf die gesamte Resorption ermöglichen: Im Harn findet sich stets eine Anreicherung des ausgeschiedenen Pharmakons beziehungsweise seiner Spalt- oder Umbauprodukte, da er durch die Tätigkeit der Nieren weit höhere Konzentrationen enthält als das Blut. Schliesslich ist der Harn ohne Schwierigkeiten und ohne besonderen Aufwand quantitativ zu erhalten. Blutspiegelkontrollen, selbst wenn sie nur relativ bewertet werden sollen, setzen aber besondere Möglichkeiten voraus. Sie sind in grösserem Masstab nicht durchführbar, weil bei allen biologischen und pharmakologischen Versuchen eine individuelle Streuung nicht ausgeschlossen werden kann, und es kaum zu erreichen ist, eine genügende Anzahl von Versuchspersonen zur Verfügung zu haben.

Für die Durchführung von Resorptionsuntersuchungen muss man also folgende Vorbedingungen stellen: Das als Testsubstanz gebrauchte Pharmakon muss im Harn innerhalb einer

gewissen Zeit möglichst genau bestimmbar sein. Wird die Resorption indirekt, d.h. über die Ausscheidung in den Harn gemessen, so sollte man als Bezugsgrösse die Ausscheidung nehmen, die nach intravenöser Injektion erfolgt. Da zahlreiche Pharmaka jedoch nicht in die Blutbahn gebracht werden können, wird man zweckmässig in solchen Fällen die Ausscheidung nach peroraler Gabe als Bezugsgrösse heranziehen. Dass diese Versuche am Menschen durchgeführt werden müssen, ergibt sich aus verschiedenen Umständen. Je nach Tierart finden wir wohl stets anders geartete anatomische und physiologische Verhältnisse. Auch die Ausscheidungsprodukte können von denen des Menschen abweichen (49-51), und nur der Mensch wird ein Zäpfchen zu halten vermögen und Reizerscheinungen bis zu einem gewissen Grade überwinden.

Zwei weitere Gesichtspunkte müssen noch erwähnt werden. Alle Beobachtungen müssen eine zeitliche Begrenzung erfahren. Der Sinn der rektalen Applikation soll ja in einer verhältnismässig schnell erfolgenden Resorption mit einem baldigen Wirkungseintritt liegen. Wie die Versuche zeigten, geht im allgemeinen mit einer schnellen Resorption auch eine verhältnismässig schnelle Ausscheidung einher, sodass, wenn nicht besondere Fragestellungen vorliegen, eine Begrenzung der Beobachtungszeit auf 8-10 Stunden das Wesentliche erkennen lässt. Im Verlauf solcher Zeiträume treten gelegentlich Defäkationen auf, durch die das bis zu diesem Zeitpunkt nicht resorbierte Pharmakon ausgeschieden wird. Solche Versuche können, auch bei verhältnismässig rascher Resorption, nicht zur Beurteilung herangezogen werden. Es sollten daher nur solche Versuche gewertet werden, bei denen das Zäpfchen über die Beobachtungszeit, die auf 8-10 Stunden zu begrenzen ist, gehalten wird. Weiter ist zu beachten, dass die vegetativen Funktionen von Mensch und Tier einem tagesperiodischen Rhythmus unterworfen sind (52-54). Daher ist es nicht einerlei, ob ein Resorptionsversuch morgens oder mittags begonnen wird, da es Zeiten mit höherer und solche mit geringerer

Harnproduktion gibt. Um in dieser Hinsicht möglichst geringe Abweichungen zu haben, müssen alle vergleichenden Untersuchungen zur gleichen Zeit, am besten morgens gegen 8 Uhr, begonnen, und auch die Flüssigkeitszufuhr in sonst normaler Höhe gehalten werden.

Wenn man unter Beachtung dieser Kautelen zunächst einmal Masstäbe gefunden hat, wäre zu überprüfen, ob Einzelfragen in Modellversuchen studiert werden können, um sie in Parallelen zu den Verhältnissen am Menschen zu setzen.

Für die Verfolgung der Resorption eines Pharmakons im Vergleich von rektaler und peroraler Applikation wurde als Testsubstanz zunächst Chinin gewählt. Die Gründe dafür waren folgende:

In der therapeutischen Praxis spielen Alkaloide und alkaloidähnliche Substanzen eine erhebliche Rolle. Ihr Nachweis ist aber wegen der geringen Dosierung äusserst schwierig. Chinin ist eines der wenigen Alkaloide, die in Dosen von 0,5 bis 1 g (ausser bei allergischen Personen) noch gut verträglich sind. Weiterhin erfolgt die Ausscheidung in den Harn nach peroraler Gabe in einer gut erfassbaren Grössenordnung. Da Chinin eine vielgebrauchte Substanz ist, liegen hierüber eingehende Untersuchungen vor (50, 51, 55, 56). Es ist noch nicht bekannt, ob die Resorption bei organischen Kationen und Anionen unterschiedlich ist, daher kann das Chinin zugleich als Modell eines organischen Kations gelten. In den wenigen bisher veröffentlichten Untersuchungen wurden ausser Methylenblau nur Natriumsalicylat und Natriumjodid, ausserdem von J. Ravaud (41) noch Veronal, also in diesem Sinne Anionen, verwendet. Schliesslich macht die Bestimmung des Chinins nach der von A.O. Gettler und J. Sunshine (57) modifizierten Methode von B.B. Brodie und S. Udenfriend (58) keine besonderen Schwierigkeiten, und es ergab sich gleichzeitig eine Möglichkeit zur Überprüfung der Angaben J. Ravaud's (41).

Einen Überblick über die Ausscheidung des Chinins nach verschiedenartigen Applikationen geben E. Rohde (59) und

F. Johannessoohn (60). Hiernach erfolgt die Ausscheidung des peroral aufgenommenen Chinins verhältnismässig rasch. Die ersten Spuren erscheinen schon 13-17 Minuten nach Einnahme von Chininhydrochlorid, bei Chininbase erst nach 25-30 Minuten. Der grösste Teil des peroral zugeführten Chinins wird, soweit es im Harn erscheint, nach den meisten Autoren in den ersten 6 Stunden, gelegentlich schon nach 2-4 Stunden, ausgeschieden. H. Hartmann und L. Zila (55) finden nach einer einmaligen Gabe von 0,5 g Chininhydrochlorid zwischen 70 und 92 mg, d.h. zwischen 14 und 18,5% innerhalb der ersten 24 Stunden, G. Giemsa und H. Schaumann (56) bei Gaben von 1-2,5 g im gleichen Zeitraum nicht mehr als durchschnittlich 20%, im Ganzen innerhalb von 3 Tagen kaum über 30%. Auch in den Faeces finden sich geringe Mengen von Chinin. So fand J. Katz (51) in drei methodisch einwandfreien Untersuchungen 0,3%, 2% und 7% der applizierten Menge wieder. Diese setzen sich aus teils nicht resorbiertem, teils wieder ausgeschiedenem Chinin zusammen, denn auch nach intravenöser Injektion soll Chinin, welches mit der Galle wieder in den Darm ausgeschieden wird (61), im Kot nachweisbar sein. H. Hartmann und L. Zila (55), die die Ausscheidung nach intravenöser, intramuskulärer und subcutaner Injektion und nach peroraler Darreichung untersuchten, fanden keine nennenswerten Unterschiede in der Ausscheidungsgrösse nach diesen Applikationsarten. Vielmehr schwankt diese individuell in ziemlich weiten Grenzen. Bei Zufuhr als Klysma ist die Ausscheidung in den Harn, wie übereinstimmend angegeben wird, geringer als bei peroraler Zufuhr. So fand K. Kleine (62) nach 2 g Chininhydrochlorid, in 100 ml Wasser appliziert, in den ersten 24 Stunden nur 17,5% gegenüber 25% nach peroraler Gabe. G. Giemsa und H. Schaumann (56) fanden bei Einführung von 1 g sogar nur 5,1%.

Während das im Harn bestimmbare Chinin eindeutig identifiziert wurde, ist über die bei der Körperpassage nicht erfassten 60-70% bis heute noch wenig bekannt (63-66). Zusammenfassend lässt sich danach über die Chininaus-

scheidung sagen, dass der menschliche Organismus den grössten Teil des zugeführten Chinins abbaut, und dass vom Gesunden individuell stark schwankende Chininmengen - insgesamt bis etwa 30% - unverändert mit dem Harn ausgeschieden werden.

Vergleicht man nun die Angaben der genannten Autoren mit den Versuchsergebnissen J. Ravaud's, so sind diese kaum miteinander in Einklang zu bringen. Der Grund dafür liegt wahrscheinlich in den unterschiedlichen Bestimmungsmethoden. Jene verwendeten zur Chininbestimmung gravimetrische, titrimetrische und fotometrische Methoden, während sich J. Ravaud einer Fluoreszenzmessung bediente. Nach Angaben von H. Hartmann und L. Zila (55) ist aber die Fluoreszenz einer Chininlösung ihrer Konzentration nicht proportional, eine quantitative Bestimmung auf Grund der Fluoreszenz nicht in allen Grössenordnungen gleich genau, und ausserdem enthält der Harn, wie ich mich vergewissern konnte, häufig Stoffe, die ebenfalls eine Fluoreszenz erzeugen.

Für meine Untersuchungen wählte ich daher die bereits erwähnte Methode von A.O. Gettler und J. Sunshine (57), nach welcher das Chinin aus dem alkalisch gemachten Harn mit Chloroform ausgeschüttelt wird, und bei der durch abermaliges Schütteln einer aliquoten Menge dieses Chloroformextraktes mit Methylorange eine fotometrisch gut erfassbare, chloroformlösliche Additionsverbindung entsteht. Vorversuche mit zugefügten Mengen Chininsulfat zum Harn hatten ergeben, dass es mit einer Genauigkeit von $\pm 4\%$ einwandfrei erfassbar ist.

Unter Berücksichtigung des tagesperiodischen Rhythmus¹ wurden sowohl die peroralen als auch die rektalen Gaben einheitlich morgens gegen 8 Uhr post defaecationem appliziert und der Harn entweder als Tagesportion oder, für die Untersuchungen des Resorptionsverlaufes, in Stundenfraktionen durch Spontanentleerung gewonnen ⁺). Um zunächst

⁺) Diese Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Dr. G. Stark, Universitätsfrauenklinik Mainz durchgeführt.

einen Überblick über die Grössenordnung der Ausscheidung nach peroraler Zufuhr zu erhalten, und damit zugleich den Masstab für die später folgenden rektalen Resorptionsversuche, wurden in allen Fällen fünf organisch gesunde Versuchspersonen - in diesem Falle schwangere, vor der Entbindung stehende Frauen - ausgewählt, und die Ausscheidung an Chinin in Tagesfraktionen über 10 Tage bestimmt. Hierbei zeigte sich (Abb. 1), dass Chinin bis teilweise noch am 8. Tage gefunden wurde. Der Harn des 9. und 10. Tages war in allen Fällen chininfrei. Die Hauptausscheidung ist bereits am 1. Tag mit rund 8% erfolgt, der 2. Tag zeigt noch etwa 2%, in den folgenden Tagen sind die Mengen meist nur noch unbedeutend, die Gesamtausscheidung betrug im Durchschnitt 11,5%.

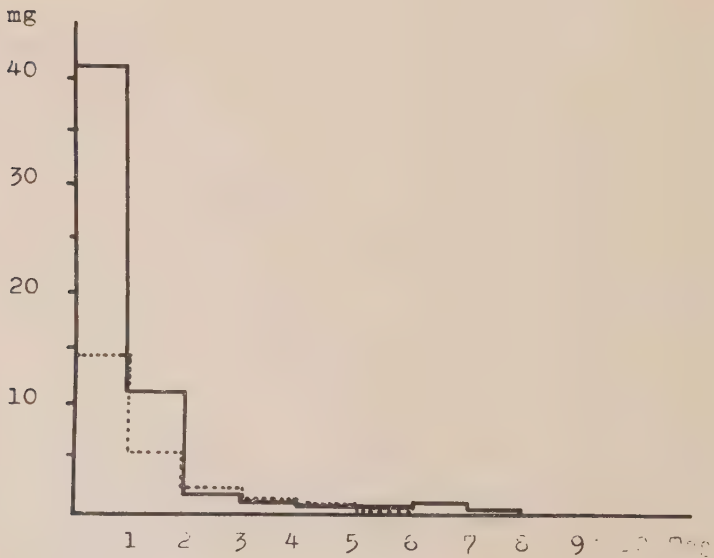


Abb. 1

Chininausscheidung in den Harn
nach peroraler Gabe — nach rektaler Gabe
von je 0,5 g Chininsulfat (vgl. Tabelle 15 und 16)

Die Übereinstimmung der Werte für die Gesamtausscheidung nach peroraler Gabe mit den Befunden der oben genannten Autoren bestätigt die Richtigkeit der angewandten Bestimmungsmethode.

Zum Vergleich mit dieser Untersuchungsreihe führte ich zur weiteren Orientierung wieder an fünf Versuchspersonen Untersuchungen nach rektaler Applikation von 0,5 g Chininsulfat in Oleum Cacao durch. Hierbei zeigte sich, dass die Chininausscheidung bereits nach 6 Tagen abgeschlossen war, und dass im Verlauf dieser Zeit nur durchschnittlich 5% des applizierten Chinins in den Harn ausgeschieden wurden.

Wenn es auch wünschenswert erscheint, diese Ergebnisse durch weitere Untersuchungen zu bestätigen, so steht dem die Unmöglichkeit entgegen, durch grosses Zahlenmaterial eine statistisch gesicherte Signifikanz zu erreichen. Da nach H. Hartmann und L. Zila (55) zwischen der Chininausscheidung nach peroraler, intravenöser, intramuskulärer und subcutaner Applikation kein nennenswerter Unterschied besteht, und die Ausscheidung nach peroraler Applikation auch in diesen Versuchen die Bezugsgrösse für die Resorption darstellen soll, kann man den Durchschnitt des peroral Resorbierten als 100% setzen und kommt dann zu anderen Vergleichszahlen. In den beiden Versuchsreihen über den zeitlichen Ablauf der Ausscheidung ergab sich nach peroraler Gabe eine Gesamtausscheidung von 57,5 mg gegenüber 24mg nach rektaler Applikation von jeweils 500 mg Chinin. Das besagt aber, dass nach rektaler Applikation rund 42% der nach peroralen Gabe erhaltenen Ausscheidung erreicht werden.

Nachdem nun in diesen Orientierungsreihen die Grössenordnungen der Resorptionswerte ermittelt waren, galt es, den Resorptionsverlauf in stündlichen Abständen über 10 Stunden hinweg zu untersuchen. Über einen grösseren Zeitraum zu beobachten, erscheint deshalb nicht zweckmässig, weil zu therapeutischen Zwecken ein Pharmakon wiederholt appliziert wird, und es mehr auf die Resorption in verhältnis-

mässig kurzen Intervallen ankommt.

Es wurde nun zunächst der Resorptionsverlauf von Chininsulfat nach peroraler Gabe von 0,5 g über 10 Stunden an sechs Versuchspersonen untersucht. Die Angaben von H. Hartmann und L. Zila (55) sowie G. Giemsa und H. Schaumann (56) dass die Hauptausscheidung in den ersten 4-6 Stunden erfolgt, wurden dabei bestätigt. So zeigen die von mir gefundenen Mittelwerte das Maximum in der 4. und 5. Stunde. Im Verhältnis zur applizierten Menge von 500 mg wurden mit 47,4 mg innerhalb von 10 Stunden insgesamt 9,5% ausgeschieden.

Unter den oben geschilderten Versuchsbedingungen wurden nun Suppositorien mit je 0,5 g Chininsulfat appliziert. Zur Verwendung kamen die 6 gebräuchlichsten Suppositorienmassen, die wie bei den bisherigen Versuchen jeweils sechs Versuchspersonen appliziert wurden. Betrachtet man zunächst wieder die Gesamtausscheidung, so ergeben sich die aus folgender Tabelle ersichtlichen Werte:

Tab. 2

Suppositorienmasse	Im Harn gefundene Menge Chinin		
	in mg	in % der applizierten Menge	in % der Ausscheidung nach peroraler Applikation
Oleum Cacao	3,9	0,8	8,2
Butyrum Tego	8,1	1,6	17,1
Imhausen-H	9,1	1,8	19,3
Stadasuppol ⁺)	11,1	2,2	23,5
Glycerin-Gelatine	11,5	2,3	24,4
Postonal W ⁺)	30,1	6,0	63,5
Zum Vergleich Ausscheidung nach peroraler Applikation	47,4	9,5	100,0

⁺) neuerdings nicht mehr im Handel.

Wenn diese Ergebnisse auch keinen Anspruch auf absolute Gültigkeit haben, so stellen sie als Durchschnittswerte von je sechs Versuchsreihen doch eine gewisse Wahrscheinlichkeit dar und geben hinsichtlich der Resorptionshöhe sehr zu denken. Mit Oleum Cacao, der ältesten und bis kurz vor dem 2. Weltkrieg allgemein üblichen Suppositorienmasse erreicht man nur $1/12$, mit Postonal dagegen $2/3$ dessen, was nach peroraler Gabe ausgeschieden wird. Diese Gegenüberstellung unterstreicht die Bedeutung der Trägermassen. Gerade da jahrhundertelange Beobachtungen den therapeutischen Erfolg dieser Applikationsart ausser Zweifel gestellt haben, ergibt sich die zwingende Notwendigkeit, die Fähigkeiten der verschiedenen Suppositorienmassen hinsichtlich ihrer Abgabefähigkeit an den Organismus näher zu untersuchen, sodass man letztlich iragen muss: wie ist der Resorptionsverlauf im Einzelnen, und welche Grundmassen sind die geeignetsten?

Die erste Frage lässt sich aus den vorliegenden Versuchen beantworten, während die zweite ausgedehnten Untersuchungen vorbehalten bleiben muss.

Betrachtet man den Verlauf der Resorption anhand der stündlichen Einzelfractionen, so kann man unter den verschiedenen Grundmassen charakteristische Unterschiede beobachten (Abb. 2).

Übereinstimmend mit den Angaben von H. Hartmann und L. Zila (55) sowie G. Giemsa und H. Schaumann (56) zeigt sich nach peroraler Applikation das Ausscheidungsmaximum in der 4. und 5. Stunde, mit einem zweiten Gipfel etwa in der 8. Stundenfraktion. Diese zwei Gipfel finden sich, zeitlich etwas verschoben, bei allen Versuchspersonen und hängen zweifellos mit dem tagesperiodischen Rhythmus der vegetativen Körperfunktionen zusammen.

Eine weitgehende Übereinstimmung mit diesem Resorptionsverlauf zeigt als einzige Suppositorienmasse das Postonal W. Wenn auch nicht die Ausscheidungshöhe erreicht wird, wie nach peroraler Gabe, so zeigen sich auch hier zwei Ausscheidungsmaxima, die zeitlich etwas früher in Erscheinung

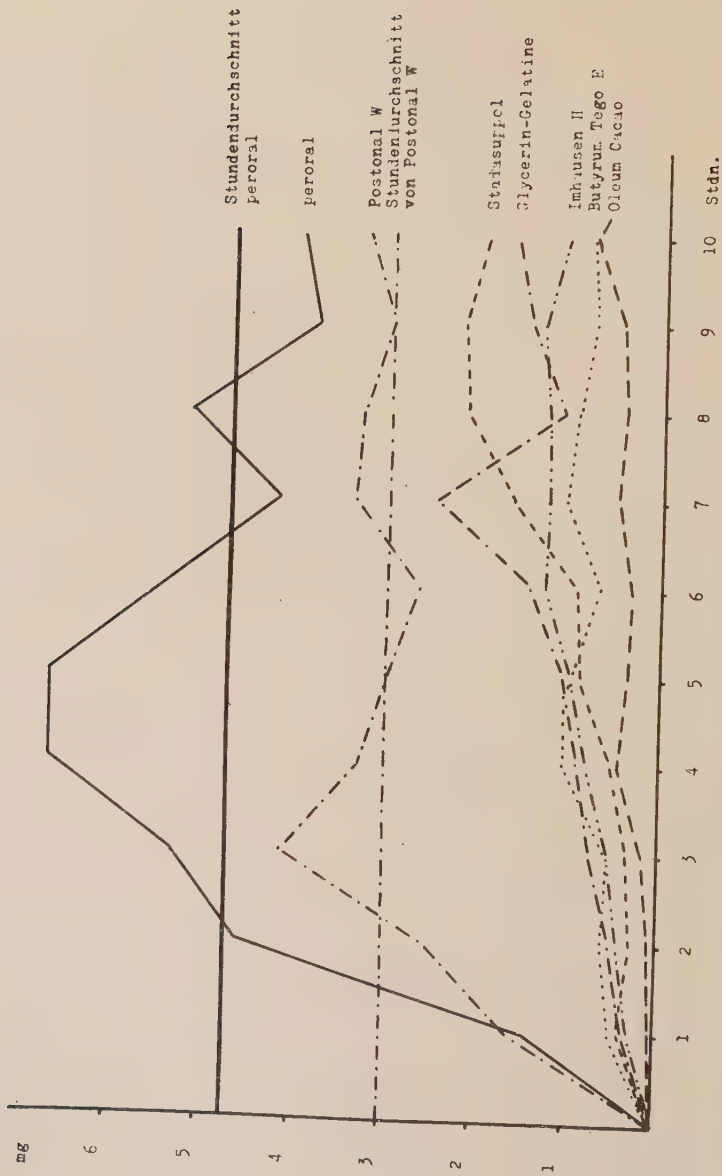


Abb. 2
Mittelwerte aus den Tabellen 17-23.

treten, sich aber von dem verhältnismässig konstanten Ausscheidungsverlauf nicht wesentlich ernaheben. Der Stundenmittelwert, d.h. $1/10$ der in 10 Stunden erreichten Gesamtausscheidung, liegt bei 3,0 mg, gegenüber einem Wert von 4,7 mg nach peroraler Applikation.

Alle anderen Suppositorienmassen ergaben einen hiervon abweichenden und, gemessen an der Ausscheidungshöhe, wesentlich niedrigeren Verlauf. Zweifelsfrei am niedrigsten ist der Resorptionsverlauf aus Oleum Cacao, der offizinellen Suppositorienmasse des DAB.6., und zwar erreicht er nur in der 10. Stundenfraktion mehr als durchschnittlich 0,5 mg, d.h. nicht mehr als $1/10$ des Stundendurchschnitts nach peroraler Gabe!

Die übrigen vier Massen (Stadasuppol, Glycerin-Gelatine, Imhausen-H, Butyrum Tego) zeigen gemeinsam einen wenig unterschiedlichen Anstieg der Chininausscheidung bis zur 5. Stunde auf etwa 1 mg, d.h. $1/5$ des peroralen Mittelwertes, danach kann man ohne Schwierigkeiten einen unterschiedlichen Verlauf der Resorption erkennen. Von den verwendeten Massen zeigt Stadasuppol den konstantesten Anstieg und erreicht, ähnlich wie Glycerin-Gelatine (1,15 mg), mit 1,11 mg $1/5$ des peroralen Mittelwertes. Ein sehr gleichmässiger Verlauf der Resorption aus Imhausen-Suppositorienmasse H schliesst sich an mit einem Stundenmittel von 0,91 mg, unter dem noch Butyrum Tego mit 0,8 mg verläuft.

Für Resorptionsversuche ist die Kenntnis des Auflösungs-ortes eines unter normaler Bedingungen eingeführten Zäpfchens insofern von Bedeutung, als sich dadurch erkennen lässt, in welchem Venenstromgebiet die Resorption wahrscheinlich ist. Es wurde versucht, diese Frage zu klären und dabei gleichzeitig festzustellen, ob die verschiedenen Formen der Suppositorien (Granat- beziehungsweise Torpedoform) ein verschieden tiefes Eindringen in das Rektum bewirken, d.h. ob die Zäpfchenform einen Einfluss auf den Auflösungs- beziehungsweise Resorptionsort ausübt.

Diese Untersuchungen wurden im Durchleuchtungsversuch vor dem Röntgensschirm durchgeführt⁺⁾ , indem Kontrastsuppositorien aus 1,0 g Perabrodil und 1,5 g Oleum Cacao in Granatform, aus 1,0 g Perabrodil und 1,5 g Imhausenmasse H in Torpedoform hergestellt, einem jungen Mann von etwa 30 Jahren appliziert wurden, nachdem der Analrand mit einer Bleimarke gekennzeichnet und ventral eine Gitterschiene befestigt war, deren Sprossen einen Abstand von 1,5 cm aufwiesen. Die Versuchsperson führte im Liegen ein Perabrodil-Oleum Cacao-Zäpfchen (Granatform) ein. Auf dem Röntgensschirm sah man es ein Stück hochgleiten, um dann zwischen der 3. und 5. Sprosse der Gitterschiene liegen zu bleiben. Dieser Ort entspricht dem Fundus der Ampulla recti. Die Auflösung des Kontrastzäpfchens begann nach 3 Minuten; nach 10 Minuten war die Kontrastmasse völlig verteilt. Nach weiteren 3 Minuten wurde das Zäpfchen in Torpedoform eingeführt. Auch dieses glitt hoch und blieb an der gleichen Stelle wie das Granatformzäpfchen liegen. Nach 10 Minuten war auch dieses Zäpfchen im Zerfließen, ohne seine Lage verändert zu haben.

Ein normal eingeführtes Zäpfchen, einerlei ob Granat- oder Torpedoform, durchwandert beim Einführen die von den Sphinkteren umschlossene Pars analis recti und bleibt im Fundus der Ampulla recti während des Schmelzens liegen. Das Zäpfchen gelangt also primär in jenes Gebiet der Ampulla recti, welches vorwiegend von den Venae rectales caudales abgeleitet wird. Die Steighöhe wurde also weder durch die Form noch durch die Grundmasse der Suppositorien beeinflusst. Eine weitere Verteilung der Kontrastmassen konnte unter diesen versuchsbedingungen nicht beobachtet werden.

Da weiterhin bei Erörterungen über rektal applizierte Arzneimittel häufig die Frage diskutiert wird, ob die Resorptionshöhe des Pharmakons davon abhängig ist, in welchem Venenstromgebiet es zur Resorption gelangt,

⁺⁾ In Zusammenarbeit mit Dr. H. Neumann und Dr. W. Hennig.

erschien es mir notwendig, sie durch das Experiment zu lösen. Legt man die Anatomie des Rektums für diese Erörterung zu Grunde, so wurde bereits festgestellt, dass das ableitende Venensystem aus dem unteren Drittel des Rektums zur Vena cava, aus den oberen $2/3$ zur Vena portae hin-
führt. Wenn man also ein Suppositorium in den oberen Teil des Rektums einbringt, muss man auch die Ausscheidungsgrößen bekommen, die das Pharmakon nach der Leberpassage zeigt, vorausgesetzt, dass das Suppositorium am Applikationsort liegen bleibt. Um auch dies zu überprüfen, wurde ein Kontrastsuppositorium aus 0,1 g Perabrodil und 1,5 g Postonal, dessen Auflösungsgeschwindigkeit durch längeres Lagern (6 Monate) verzögert war, einer Versuchsperson, die sich in Knie-Ellenbogenlage befand, mit Hilfe eines Rektoskopes 12 cm hoch vom Analrand in das Rektum eingeschoben. Der Analrand wurde wieder durch eine Bleimarke kenntlich gemacht, die Versuchsperson in Rückenlage gebracht



Abb. 3a



Abb. 3b

und, um die Lage des Zäpfchens beobachten zu können, wieder ventral eine Gitterschiene befestigt. Sofort, sowie nach 30 Minuten wurden Röntgenaufnahmen gemacht (Abb. 3a und b). Es zeigte sich, dass das Kontrastsuppositorium seine ursprüngliche Lage nicht verändert hatte und weder in das Colon sigmoides noch in den unteren Teil des Rektums gewandert war. Man kann also annehmen, dass auch ein Suppositorium mit Pharmakon, das auf gleiche Weise eingeführt wurde, am Applikationsort zur Resorption kommt. Gleichzeitig lässt sich aus diesem Versuch ersehen, dass im Rektum weder eine Peristaltik noch eine Antiperistaltik eintritt, sonst müsste das Suppositorium seine Lage verändert haben.

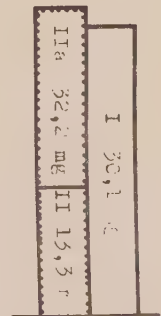
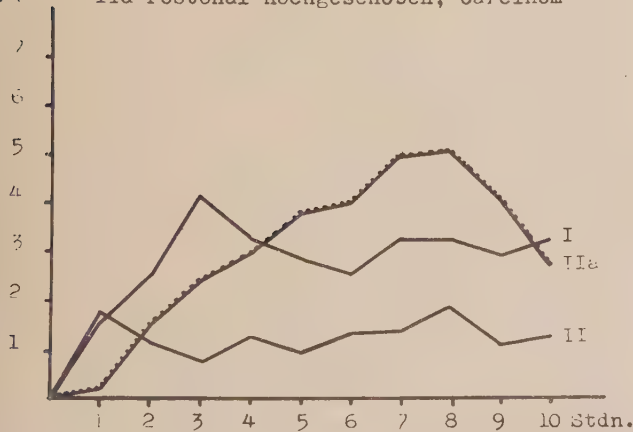
Für meine Versuche wurde nun, ebenfalls mittels Rektoskop, sechs Versuchspersonen jeweils ein Postonal-Suppositorium mit 0,5 g Chininsulfat eingeführt und auch hierbei über 10 Stunden die Ausscheidung in den Harn verfolgt. Es zeigte sich nun, dass die Ausscheidung wesentlich geringer war, nämlich im Mittel 13,3 mg gegenüber 32,2 mg bei normaler Einführung (Abb. 4). Der Resorptionsverlauf zeigt nach dem normalen Anstieg in der ersten Stunde, auch entgegen der normalen Applikationsart, keine weitere Steigerung sondern bleibt in derselben Grössenordnung.

Es kann dies einerseits ein Hinweis darauf sein, dass in diesem Bereich resorbierte Stoffe, die zu dem Venensystem der Leber abgeleitet werden, tatsächlich in der Leber stärker abgebaut oder fixiert werden. Es ist aber nicht auszuschliessen, dass in diesem Abschnitt die Resorption selbst geringer ist, da hier kein so feinmaschiges Kapillarnetz vorhanden ist, wie es der Plexus haemorrhoidalis darstellt.

Für die zweite Auffassung sprechen folgende Versuche: Ich hatte Gelegenheit, diese gleichen Versuche an sechs Personen durchführen zu können, die an Collum-carcinom (Gebärmutter-Krebs) erkrankt waren, und bei denen sowieso Rektoskopien erforderlich waren. Nach der diagnostischen

Rektoskopie wurde wieder - stets in 12 cm Höhe vom Analrand - ein Suppositorium aus Postonal W mit 0,5 g Chininsulfat eingeführt und Resorptionsverlauf und -höhe bestimmt. Unter den pathologischen Veränderungen der Abdominalpartien läuft dort ein wesentlich gesteigerter Stoffwechsel ab. So ergaben diese Versuche auch tatsächlich eine Ausscheidung, die nicht geringer war als die nach normal applizierten Suppositorien bei gesunden Versuchspersonen (Abb. 4).

- I Postonal normal eingeführt
- II Postonal hochgeschoben
- Ila Postonal hochgeschoben, Carcinom



Gesamt-Ausscheidung

Abb. 4

(vgl. Tabelle 23, 24 und 25)

Überblickt man nun die Resorptionsversuche nach peroraler und rektaler Applikation mit Chinin am Menschen im Zusammenhang, so ergibt sich folgendes Bild:

Chinin wird im Organismus weitgehend abgebaut. Die Ausscheidung in den Harn ist daher gering. Da sich nach Literaturangaben die Chininausscheidung nach peroraler und nach parenteraler Applikation (vgl. S. 23) in der gleichen Höhe bewegt, kann als Bezugsgrösse für Resorptionsuntersuchungen die perorale Gabe angenommen werden.

Die auf diese Weise von mir gefundenen Ausscheidungswerte stimmen mit den Literaturangaben überein. Die Durchschnittswerte von je 6 Versuchsreihen zeigten, dass die rektale Resorption grösstenteils weit hinter der peroralen zurückbleibt.

Zwischen den einzelnen Suppositoriengrundmassen bestehen mehr oder weniger grosse Unterschiede. Postonal W zeigt die höchsten, Oleum Cacao die niedrigsten Resorptionswerte, während alle anderen Massen dazwischen liegen.

Sind schon die Unterschiede zwischen den Ausscheidungen nach peroraler und rektaler Gabe auffallend, so sind es die zwischen den einzelnen Suppositorienmassen umso mehr. Unbefriedigend ist vor allem die Tatsache, dass keine Auskunft über den Verbleib rektal applizierten Chinins gegeben werden kann.

Inzwischen konnte W. Hennig (67) in einigen Selbst-Versuchen mit rektal zugeführtem p-amino-salicylsaurem Natrium zeigen, dass sich, je nach Verweildauer, bis zu 94% wieder herausspülen lassen, wenn die letzten Darmabschnitte besonders vorbereitet und nach einer gewissen Einwirkungszeit des Zäpfchens zahlreiche kleine Rektumspülungen durchgeführt werden.

Hierdurch veranlasst, wandte ich diese Untersuchungs-methode⁺) auch bei verschiedenen Versuchspersonen an, die nach mehreren hohen Darmreinigungseinläufen Chininsuppositorien aus Postonal W, welches die höchsten Resorptionswerte gezeitigt hatte, erhalten hatten. Gleichzeitig wurde der Harn in 10 Einstundenfraktionen, sowie der von 10-24

⁺) Mit Unterstützung von Dr. G. Stark, Universitätsfrauenklinik Mainz.

Stunden ausgeschiedene, gesammelt und das darin ausgeschiedene Chinin ermittelt. Eine Gegenüberstellung der resorbierten und der herausgespülten Menge gibt Tab. 3 wieder:

Tab. 3

Nr	A gegebene Chinin= menge	B in der Darm= spülung auf gefundene Menge =nicht resor= biertes Chinin	C Diffe= renz A-B =resor= biertes Chinin	D davon im Harn gefunden mg = % der resorbierten Menge	E insgesamt wieder ge= funden mg = % der appl.Dosis
1	500,0 mg	361,0 mg = 72%	139 mg	75,2 mg = 54%	436,2 = 87%
2	500,0 "	416,0 " = 83%	84 "	41,5 " = 49%	457,5 = 91,5%
3	100,0 "	71,0 " = 71%	29 "	19,9 " = 69%	90,9 = 91%
(4)	100,0 "	42,4 " = 42%	57,6 "	4,6 " = 8,1%	47,0 = 47%

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die Diskrepanz zwischen applizierter und durch den Harn ausgeschiedener Menge Chinin nicht etwa auf einem unterschiedlichen Abbau, sondern vorwiegend auf einer geringeren Resorption beruht; denn bis auf Versuch 4, bei dem möglicherweise die Rektumspülung unvollständig war, sind rund 90% der applizierten Menge wiederaufgefunden worden, nur 10% sind der Bestimmung entgangen, sei es, dass diese im Organismus abgebaut oder gespeichert sind, sei es, dass die Darmspülungen noch nicht ausreichten.

Diese Versuche zeigen aber auch, dass von dem rektal tatsächlich zur Resorption gelangten Chinin eine grössere Menge im Harn erscheint, als nach peroraler und auch nach parenteraler Applikation. Eine Erklärung hierfür bietet nur die Annahme, dass bei der rektalen Applikation die Leber weitergehend umgangen wird, als es zunächst den Anschein hatte. Wie ziemlich übereinstimmend angegeben wird (vgl. F. Johannessohn (60)) ist nur das intakte Chinin-Molekül wirksam. Da nach L. Plehn (68) in

Durchströmungsversuchen bei einer Leberpassage bereits $\frac{2}{3}$ des Chinins abgebaut werden - ein Vorgang, der ausschliesslich am intakten Organ zu beobachten ist - kann nur jener Chininanteil wirken, welcher unter Umgehung der Leber an anderer Stelle des Organismus fixiert oder zur Wirkung gebracht wird. Nach intravenöser Gabe beobachtet man ein schnelles Verschwinden des Chinins aus dem Blut, während im Harn (bei beschleunigter Ausscheidung) nicht mehr erscheint als nach oraler und parenteraler Gabe. Es erscheint einleuchtend, dass von dem hohen Chininangebot, welches durch die intravenöse Injektion in die Blutbahn gelangt, nur ein geringer Teil fixiert werden kann, während der Rest bei jedem Leberdurchgang um $\frac{2}{3}$ vermindert wird. Selbst wenn nur ein Teil des Gesamtblutes die Leber durchströmt, so wird es doch verhältnismässig schnell von Chinin befreit werden. So konnten auch H. Hartmann und L. Zila (55) nach 5 Minuten noch 8%, nach 30 Minuten 5,2%, nach 1 Stunde 3,3% und nach 8 Stunden kein Chinin mehr im Blut nachweisen. Im Gegensatz dazu wird wahrscheinlich das rektal resorbierte Chinin in einer solchen Konzentration (unter Umgehung der Leber) in das Blut gelangen, dass es zur Wirkung kommt ohne jedoch so weitgehend abgebaut zu werden.

Würde es gelingen, die absolute Resorption aus dem Rektum noch zu steigern, so wären bezüglich des Chinins der Therapie neue Möglichkeiten geboten.

Die Frage, ob eine Differenzierung der Resorptionswege an der Ausscheidungshöhe erkannt werden kann, muss für das Chinin zunächst verneint werden. Vielmehr zeigte sich, dass die verlangsamte Resorption aus den oberen Rektumabschnitten auf einem geringeren Stoffaustausch gegenüber dem unteren Rektumabschnitt beruht.

Die Untersuchungen über die Resorption des Chinins hatten eine auffällige Diskrepanz zwischen oraler und rektaler Applikation gezeigt und auch, dass zwischen den angewandten Suppositorienmassen ziemliche Unterschiede

vorhanden sind. Es erhebt sich nun die Frage, ob sich diese Ergebnisse verallgemeinern lassen, oder ob nicht ein anderes Pharmakon auch einen anderen Resorptionsverlauf sowie abweichende Resorptionshöhen zeigt.

Als weitere Testsubstanz wählte ich das Pyramidon. Dieses hat seit seiner Einführung in die Therapie im Jahr 1897 bis heute als eins der gebräuchlichsten Medikamente seinen Platz behauptet. Bei der Passage des Körpers wird es vollständig verändert, sodass im Harn kein unverändertes Pyramidon mehr aufgefunden wird. Bei ihren Versuchen, die Abbauprodukte aus dem Harn zu isolieren, fanden M. Jaffe (69) Rubazonsäure und 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-ureido-pyrazolon (Antipyrin-Harnstoff), J. Halberkann und F. Fretwurst (49) 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-amino-pyrazolon (4-Amino-antipyrin) und 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-acetylamino-pyrazolon (4-Acetyl-aminoantipyrin). Die beiden letztgenannten Verbindungen bilden die wesentlichsten Abbauprodukte des Pymidons. Sie konnten nach STAS-OTTO isoliert und gravimetrisch bestimmt werden. J. Halberkann und F. Fretwurst (49) fanden nach peroraler Einnahme von 4 g Pyramidon 0,801 g Aminoantipyrin und 1,226 g Acetylaminoantipyrin, was 0,911 g beziehungsweise 1,156 g Pyramidon, zusammen also 2,067 g oder 51,7% entspricht. Weiterhin haben diese Autoren die Abbauprodukte des Pymidons in Versuchen am Menschen und am Hund untersucht und gefunden, dass vom Hund mehr Amino-antipyrin, vom Menschen dagegen mehr Acetyl-derivate ausgeschieden werden und ferner, dass die Ausscheidung auch zeitlich anders erfolgt. Bei diesem Pharmakon zeigt sich damit wieder, dass die Ergebnisse aus Tierversuchen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können.

Da Aminoantipyrin und Acetylaminoantipyrin die Hauptbauprodukte bilden, denen gegenüber Rubazonsäure und Antipyrin-Harnstoff mengenmässig nicht ins Gewicht fallen, erschien es möglich, die Resorption des Pymidons durch ihre quantitative Bestimmung im Harn zu verfolgen. Hierbei waren allerdings in den einzelnen Harnfraktionen recht

geringe Mengen zu erwarten, die gravimetrisch nicht zu fassen waren. Es ergab sich die Notwendigkeit, für Amino-antipyrin und Acetylamino-antipyrin eine neue, entsprechend empfindliche Bestimmungsmethode zu entwickeln.

Auf der Beobachtung von E. Emerson (70) fussend, dass Phenole mit 4-Amino-antipyrin in alkalischer Lösung durch Kalium-ferricyanid in einen roten Farbstoff übergeführt werden können, der nach Angaben von M.B. Ettinger, C. Ruchhoft und R. Lishka (71) kolorimetrisch quantitativ erfassbar ist, zeigte sich, dass sich umgekehrt 4-Amino-antipyrin auf dem gleichen Wege mit Phenol noch in einer Verdünnung von $1:10^{-6}$ nachweisen lässt und im Bereich von $1-16 \mu\text{g/ml}$ fotometrisch bestimmt werden kann. Pyramidon und Acetylamino-antipyrin gaben naturgemäss diese Reaktion nicht.

Zum quantitativen Nachweis von 4-Acetylamino-antipyrin wurde dieses durch saure Verseifung in 4-Amino-antipyrin übergeführt und als solches bestimmt. Da jedoch in Körperflüssigkeiten neben dem Acetylderivat auch freies Aminoantipyrin auftritt, wird nach Verseifung des ersteren das Gesamt-aminoantipyrin bestimmt, und durch Differenzrechnung das 4-Acetylamino-antipyrin ermittelt.

Zur quantitativen Abtrennung der Rubazonsäure und zur Vermeidung von Störungen durch ihre Eigenfärbung bei der Bestimmung des 4-Aminoantipyrins wurde der zu untersuchende Harn über eine Säule von anionotropem Aluminiumoxyd gegeben, an der die Rubazonsäure quantitativ adsorbiert wird, während die anderen beiden Abbauprodukte unverändert in der durchlaufenden Flüssigkeit verbleiben. Die Rubazonsäure kann mit ammoniakalischem Alkohol extrahiert und als violettes Ammoniumsalz kolorimetrisch bestimmt werden. (Bei der Dosierung von einmal $0,5 \text{ g}$ Pyramidon war es übrigens in keinem Falle möglich, Rubazonsäure aus dem Harn zu isolieren und quantitativ zu erfassen. Damit können die Angaben von M. Jaffe (69), dass Rubazonsäure nur nach grösseren Pyramidon-Gaben ($3-5 \text{ g}$

täglich) im Menschenharn auftritt, bestätigt werden.)

In zwei Vorversuchen war von K. Neuwinger (72) und J. Szebnek (73) nach der Methode von J. Halberkann und F. Fretwurst (49) die Verweildauer des Pyramidons beim Menschen festgestellt worden. Hierbei hatte sich gezeigt, dass sich sowohl nach peroraler als auch nach rektaler Applikation von 1 g Pyramidon die Ausscheidung über 3x24 Stunden hinzieht; erst der Harn des 4. Tages ist wieder völlig frei von Abbauprodukten. Die Gesamtausscheidung nach peroraler Gabe ist in Tab. 4 wiedergegeben. Aminoantipyrin und Acetylaminoantipyrin wurden zum besseren Vergleich auf Pyramidon umgerechnet.

Tab. 4

Ausscheidung von Aminoantipyrin (A) und Acetylaminoantipyrin (B) - als Pyramidon berechnet - nach 1 g Pyramidon peroral.

Tag	Versuch 1		Versuch 2	
	A	B	A	B
1.	100,25	107,5	93,6	117,5
2.	75,5	70,7	53,5	65,8
3.	36,1	40,1	9,1	31,0
4.	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>
	211,85	218,3	156,2	214,3
Gesamt-Pyramidon	430,1 mg		370,5 mg	

Insgesamt werden etwa 40% des Pyramidons in Form der beiden genannten Abbauprodukte ausgeschieden, wenn sie peroral zugeführt werden. Bei rektaler Zufuhr (zwei Suppositorien zu 0,5 g Pyramidon in Oleum Cacao) hatten sich folgende Ausscheidungen ergeben (Tab. 5):

Tab. 5

Ausscheidung von Aminoantipyrin (A) und Acetylaminoantipyrin (B) - als Pyramidon berechnet - nach 1 g Pyramidon rektal in Oleum Cacao.

Tag	Versuch 1		Versuch 2	
	A	B	A	B
1.	164,8	104,1	136,9	79,0
2.	61,3	49,6	66,1	42,3
3.	20,2	14,7	19,4	11,3
4.	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>	<u>0,0</u>
	246,3	168,4	222,4	132,6
Gesamt-Pyramidon	414,7 mg		355,0 mg	

Die Gesamtausscheidung an Pyramidonabbauprodukten ist diesen Versuchen gemäss nach oraler und rektaler Gabe von der gleichen Grössenordnung und liegt bei 40% der applizierten Menge. Ob die nicht erfassten 60% des Pyramidons vollständig abgebaut oder nicht resorbiert werden, war bisher nicht zu entscheiden. Diese Vorversuche liessen es aber angebracht erscheinen, einerseits die Gesamtresorption innerhalb von 10 Stunden, sodann in kürzeren Intervallen den Resorptionsverlauf als solchen zu untersuchen, da, wie schon früher betont, nur die kürzeren Zeiträume von therapeutischem Interesse sind.

Aus technischen Gründen, und um durch eine grössere Zahl von Versuchen die Werte weitergehend zu belegen, musste ich mich bei den Untersuchungen der rektalen Resorption auf wenige Suppositorienmassen beschränken und wählte deshalb aus jeder der drei Klassen einen charakteristischen Vertreter aus: als reine Fettmasse Oleum Cacao, als wasserlösliche Masse Postonal W und als Emulsionsmasse Imhausen-Suppositorienmasse H. Es wurden zunächst 0,5 g Pyramidon peroral, sodann die gleiche Menge, zu

Suppositorien verarbeitet, rektal gegeben. Diese Versuchsreihen wurden mit gesunden, erwachsenen Versuchspersonen (meist Studenten unseres Institutes) durchgeführt; morgens gegen 8 Uhr wurde post defaecationem zunächst eine Harnfraktion zur Entleerung der Blase und zur Festlegung des Harnleerwertes aufgefangen, und sodann das Zäpfchen eingeführt.

Die nach der neuen Methode gefundenen Werte ergaben, dass bei peroraler Applikation von 0,5 g Pyramidon in der genannten Zeit 49,7 mg, d.h. fast genau 10% wieder ausgeschieden wurden. Auch bei niedrigerer Dosierung zeigten sich trotz individueller Schwankungen nur geringe Abweichungen. So fand ich nach 0,1 g Pyramidon in 8 Stunden 10,3%, nach 0,02 g wiederum in 10 Stunden rund 14% (im Mittel von 5 Versuchspersonen) wieder.

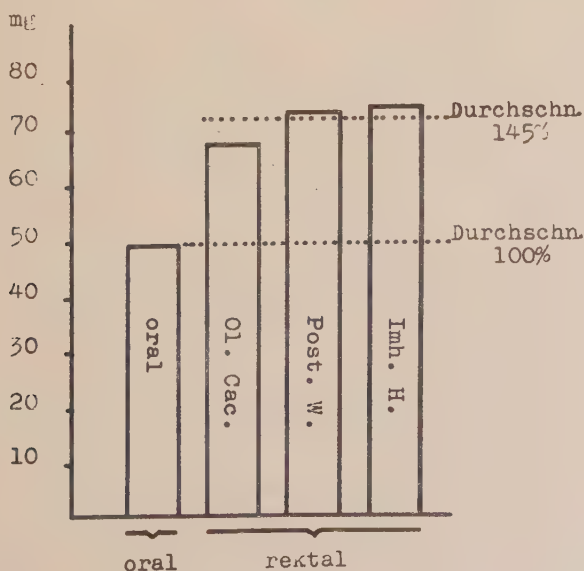


Abb. 5

Vergleich von oraler und rektaler Ausscheidung innerhalb 10 Stunden nach Gabe von 0,5 g Pyramidon.

(vgl. Tabelle 34, 36, 37 und 38)

Ganz anders, als es beim Chinin ermittelt worden war, zeigte sich die Ausscheidung nach rektaler Applikation von ebenfalls 0,5 g Pyramidon gegenüber derjenigen nach oraler Gabe (vgl. Abb. 5). Auffällig ist, dass zwischen den 3 Suppositorienmassen nach 10-stündiger Beobachtungszeit kein nennenswerter Unterschied besteht und vor allem, dass die Werte der rektalen Applikation um rund 45% über denen der oralen Gabe liegen, wenn man diese als Norm (= 100%) nimmt!

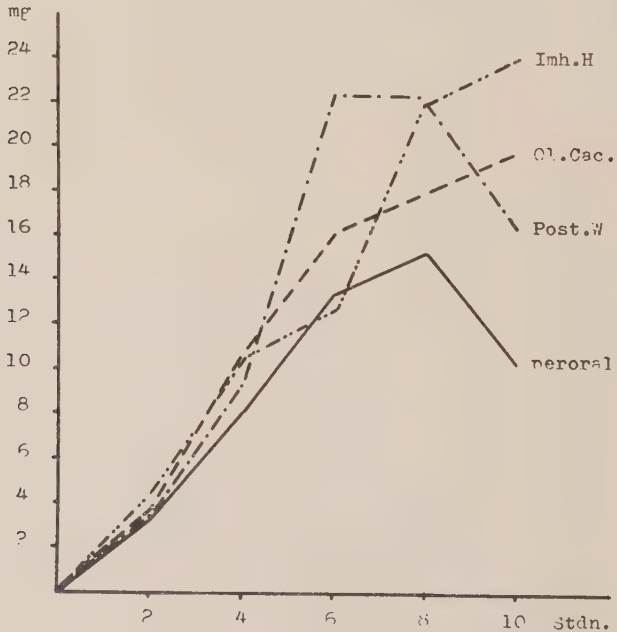


Abb. 6

Ausscheidung der Pyramidon-Abbauprodukte (als Pyramidon berechnet) nach oraler und rektaler Applikation. (vgl. Tabelle 34, 36, 37 und 38)

Ebenso wie die Gesamtausscheidung zeigt auch der Ausscheidungsverlauf (Abb. 6) wesentliche Abweichungen von den Verhältnissen, die ich bei den Chininversuchen angetroffen hatte. Bei allen Kurven (Mittelwerte von je zwölf Untersuchungsreihen) ist bis zum 6 Stunden-Wert ein mehr oder weniger steiler Anstieg zu erkennen. Die Kurve der peroralen Werte steigt noch schwach bis zum 8 Stunden-Wert und fällt dann wieder ab. Im Verlauf ähnlich, jedoch wesentlich höher verläuft die Ausscheidung bei Postonal W, welches ebenfalls nach dem 8 Stunden-Wert den Abfall zeigt. Anders verhalten sich hier Oleum Cacao und Imhausen-Suppositorienmasse H. Beide haben im 8 Stunden-Wert das Maximum noch nicht erreicht, sondern steigen bis zum 10 Stunden-Wert noch weiter an, wobei Oleum Cacao von Imhausen H noch übertroffen wird. (Wie orientierende Versuche zeigten, dürfte der 10 Stunden-Wert das Maximum darstellen.)

Wiederholt sind die beiden Hauptabbauprodukte des Pyramidons, das Aminoantipyrin und das Acetylaminoantipyrin, erwähnt worden, auf deren Bestimmung sich die Berechnung der Pyramidonresorption gründete. Die Hoffnung, man könnte aus dem Mengenverhältnis des einen zu dem anderen etwaige Schlüsse auf Einzelheiten des Resorptionsverlaufes ziehen, erfüllte sich leider nicht. Nach den Vorversuchen schien es nämlich so, als würde bei der peroralen Resorption mehr acetyliertes Produkt auftreten als nach rektaler Gabe, was für die stärkere Veränderung in der Leber sprechen würde, da auf diesem Wege in den Organismus gelangte Stoffe grundsätzlich die Leber passieren, in welcher freie Aminogruppen meist der Acetylierung unterliegen (49, 74, 75). Die weiteren Versuche zeigten aber, dass nur in 5 von 56 Fällen eine solche Verschiebung auftrat, davon einer sogar bei peroraler Zufuhr. Es handelt sich hier offensichtlich um individuelle Stoffwechselfunktionen, die nicht verallgemeinert werden dürfen. In allen anderen Fällen überwiegt das Acetylderivat. Im Durchschnitt von

je zwölf Versuchen liegt nach 10 Stunden das Verhältnis von Aminoantipyrin zu Acetylaminoantipyrin

nach peroraler Gabe

bei 1:1,7

nach rektaler Gabe von

Oleum Cacao

bei 1:1,7

Imhausen H

bei 1:2,6

Postonal W

bei 1:3,7.

Ob diesen Zahlen eine Bedeutung zugesprochen werden kann, steht noch dahin. Nach F. Mietzsch (76) ist die Acetylierungsfähigkeit bei den einzelnen Lebewesen sehr verschieden; so scheidet z.B. der Hund vorwiegend freie, das Kaninchen dagegen fast nur acetylierte Amino-Verbindungen aus, während der Mensch - und auch die Maus - gemischte Ausscheidung zeigen, wobei zunächst die freie, später die Acetylverbindung überwiegt. (vgl. Abb. 7)

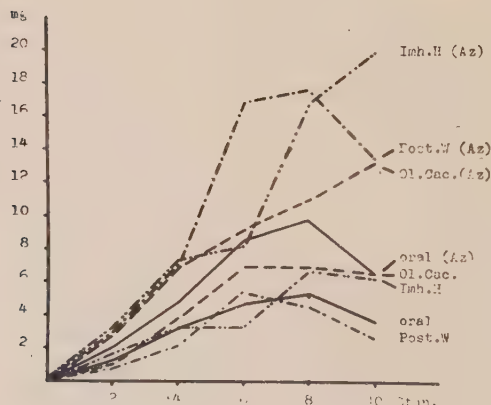


Abb. 7

Ausscheidung von Aminoantipyrin und Acetylaminoantipyrin nach peroraler und rektaler Applikation (als Pyramidon berechnet). (vgl. Tabelle 34, 36, 37 und 38)

Das Maximum in der Ausscheidung von Aminoantipyrin ist auch hier, wie der Verlauf in Einzelfractionen zeigt, in allen Fällen spätestens in der 8. Stunde überschritten, während Acetylaminoantipyrin fast stets 2 Stunden später die höchste Ausscheidung zeigt.

Beim Abbau des Pyramidons im Organismus wird zunächst das Aminoantipyrin gebildet, welches mehr oder weniger schnell acetyliert wird. Ein Entgiftungsvorgang durch die Acetylierung kann in diesem Zusammenhang nicht vorliegen, da Amino-antipyrin wesentlich weniger toxisch ist (R. Kobert (77)) als sein Acetylderivat, welches nach W. Sieckmann (78) 66% der Giftigkeit des Pyramidons besitzt. Dass hier keine spezifische Reaktion mit konstanter Reaktionsgeschwindigkeit vorliegt, zeigen die Einzelfractionen innerhalb einer Versuchsreihe, andernfalls müsste stets ein konstantes Verhältnis von freier zu veresterter Aminoverbindung vorliegen.

Aus diesen Versuchen wird ersichtlich, dass die Acetylierung des Aminoantipyrins nicht als Mass für die Leberpassage gewertet werden kann, auch dann nicht, wenn die Mengen des dem Organismus angebotenen Pyramidons verringert werden, wie sich aus den Versuchen mit 0,1 g und 0,02 g Pyramidon zeigt, bei denen das Verhältnis von Amino- zu Acetylaminoantipyrin 1:2,1 beziehungsweise 1:1,7 liegt, also nicht anders als bei Applikation von 0,5 g Pyramidon.

Aus den bisher geschilderten Versuchen gehen die Schwierigkeiten hervor, die sich den am Menschen durchzuführenden Untersuchungen entgegenstellen. Schon die grosse Anzahl von Versuchspersonen, die für signifikante Reihenuntersuchungen notwendig wäre, ist nur in Ausnahmefällen zu beschaffen, und auch die Bestimmungen selbst sind nicht ohne weiteres quantitativ durchführbar. Aus diesen Gründen beobachten R. Rapp (32), E. Schroff (39) und J. Büchi und P. Oesch (40) das erste Auftreten des Farbstoffes beziehungsweise der Testsubstanz im Harn. Angaben über deren Ausscheidungshöhe, welche Rückschlüsse auf die resorbierte

menge erlauben, machen sie jedoch nicht. Die Schwierigkeiten dieser Resorptionsuntersuchungen können Veranlassung geben, sie durch Modellversuche zu ersetzen. Dem steht aber entgegen, dass es sich bei der Resorption nicht um einen einfachen Vorgang, wie z.B. der Diffusion, handelt.

Nach F. Verzár (79) laufen vielmehr bei der Resorption aus dem Darm vorwiegend Kräfte der Diffusion, der Osmose und der Filtration nebeneinander her, neben jenen Kräften der aktiven Resorptionsleistung, über die wir heute noch kaum etwas wissen. "Obgleich man seit langem versucht hat, die Erscheinungen der Resorption auf Grund physikalisch-chemischer Gesetze zu erklären, ist dies bis heute noch nicht möglich gewesen. Dennoch ist kaum anzunehmen, dass hier Kräfte wirken, die uns unbekannt sind, vielmehr handelt es sich um ein kompliziertes Ineinandergreifen der verschiedenen Faktoren, die wir vorläufig nur einzeln feststellen können."

Will man also die Resorptionsversuche durch Modellversuche ersetzen, so ist dies nur möglich, wenn man den aufgeführten Faktoren Rechnung trägt, und es ist unwahrscheinlich, dass ein einziger Versuch mit den Resorptionsversuchen Übereinstimmung ergibt. Man wird bestenfalls mehrere Versuche machen und davon zu einem Mittelwert kommen müssen. Einer dieser Faktoren ist die Fähigkeit einer Suppositorienmasse, ein inkorporiertes Medikament abzugeben. Die Prüfung dieser Abgabefähigkeit wird von M. Gross und C.H. Becker (80) vorgeschlagen und kann zu einer Qualitätsangabe führen: In die zu untersuchenden Suppositorienmassen wird stets die gleiche Menge eines wasserlöslichen Farbstoffes, hier Methylenblau, eingearbeitet. Diese Zäpfchen gibt man in eine konstant auf 37° und durch Rühren in gleichmässiger Bewegung gehaltene, definierte Wassermenge. In Minutenabständen entnimmt man ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen und ermittelt fotometrisch die aus dem Suppositorium an das Wasser abgegebene Farbstoffmenge. Die Autoren kommen mit

dieser Methode zu Ergebnissen, die sich anhand ihrer Daten in folgenden Kurven darstellen lassen (Abb. 8):

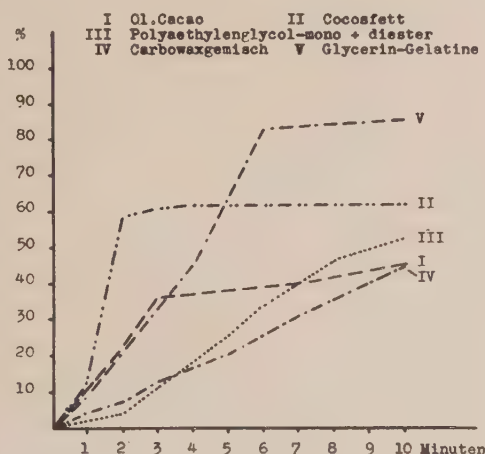


Abb. 8

Abgabe von Methylenblau aus Suppositorien verschiedener Grundmassen an Wasser nach M. Gross und C.H. Becker (80)

Die Gegenüberstellung der Endwerte von M. Gross und C.H. Becker (80) und der Resorptionsversuche mit Chinin, wie sie in Tab. 2 aufgeführt sind, zeigt Tab. 6:

Tab. 6

<u>Resorption</u>	<u>%</u>	<u>Abgabefähigk.n.G.u.B.</u>	<u>%</u>
Oleum Cacao	8,2	Oleum Cacao	45,0
Butyrum Tego	17,1	Polyaethylenglycol-mono + diester	53,0
Imhausen H	19,3	Cocosfett	62,0
Stadasuppol	23,5	keine Vergleichsmasse	
Glycerin-Gelatine	24,4	Glycerin-Gelatine	86,0
Postonal W	63,5	Carbowaxgemisch	45,2

Man findet bei den ersten Massen eine gleichsinnige Zunahme von abgegebener und resorbierter Menge, die Werte von Glycerin-Gelatine und Postonal beziehungsweise Carbowachsen liegen jedoch gerade umgekehrt. Die Autoren weisen selbst darauf hin, dass diese Untersuchungen der Abgabefähigkeit nur relativen Wert für die Beurteilung der Massen haben. Die von den Versuchen in vitro recht abweichenden Ergebnisse am Menschen zeigen aber, dass für den Übergang eines Medikamentes aus dem Zäpfchen in den Organismus noch wesentlich andere Bedingungen vorliegen.

Ich versuchte nun, in Modellversuchen einige dieser wesentlich erscheinenden Faktoren zu berücksichtigen, um zu sehen, ob sich auf diesem Wege nicht wenigstens eine Annäherung an die natürlichen Verhältnisse finden liess. Zur Verwendung gelangte hierbei Chininum sulfuricum, da ich mit dieser Substanz bereits die Resorptionsversuche aus sechs verschiedenen Massen durchgeführt hatte und sich somit mehr Vergleichsmöglichkeiten ergaben als mit Pyramidon, dessen Resorption nur aus drei Suppositorienmassen studiert werden konnte. Die Abgabefähigkeit der Suppositorienmassen ist von einigen äusseren Faktoren abhängig, die berücksichtigt werden müssen. Neben der Temperatur spielt der p_H -Wert des Milieus, an das das Pharmakon abgegeben werden soll, eine Rolle. M. Gross und C.H. Becker (80) verwenden destilliertes Wasser, während der Darmsaft einen p_H -Wert von etwa 8,3 zeigt (81). Ferner kommt es darauf an, ob die das Pharmakon enthaltende Masse auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmt (80), oder ob sie allseitig von ihr umgeben ist. Da sich zudem Chininsulfat in einem gepufferten Milieu anders verhalten wird als Methylenblau, und schliesslich die von mir verwendeten Massen etwas andere Konstanten hatten als die von den oben erwähnten Autoren (80) verwandten, versuchte ich, die Abgabefähigkeit auf folgende Weise zu bestimmen:

Die Suppositorien aus den verschiedenen Massen, jedoch von stets gleichem Chiningehalt (0,5 g), wurden mit Pufferlösung von $p_H = 8$ in verschlossenen, von konstant 37° warmem Wasser umgebenen Glaszylindern geschüttelt und jeweils nach 10, 20 und 30 Minuten eine Probe Flüssigkeit zur

Bestimmung des abgegebenen Chinins entnommen. Berechnet auf die Einwaage an Chinin ergaben sich folgende prozentuale Abgabewerte, die den Resorptionswerten gegenüber gestellt sind:

Tab. 7

Suppositorienmasse	Resorption in %	Abgaben in % nach		
		10'	20'	30'
Oleum Cacao	8,2	11,5	21,4	28,0
Butyrum Tego	17,1	25,0	38,4	58,0
Imhausen H	19,3	18,6	29,0	30,7
Stadasuppol	23,5	100,0	100,0	100,0
Glycerin-Gelatine	24,4	96,0	99,0	100,0
Postonal W	63,5	100,0	100,0	100,0

Betrachtet man die einzelnen Werte, so kann man bei dem wasserlöslichen Postonal W und der Emulsionsmasse Stadasuppol bereits nach 10 Minuten und bei Glycerin-Gelatine-Suppositorien nach 30 Minuten eine völlige Abgabe des Pharmakons feststellen, während die beiden Emulsionsmassen Butyrum Tego E 58% und Imhausen H 31% abgaben. Die geringe Abgabe aus Oleum Cacao dürfte auf die Fettfilmwirkung dieser Masse zurückzuführen sein, auf die schon R. Rapp (32) und E. Schroff (39) hinweisen. Die 100%ige Abgabe aus Postonal W und Glycerin-Gelatine ist bei diesen wasserlöslichen Massen zu erwarten. Stark abweichend von den Resorptionswerten aber ist sowohl Stadasuppol, was sicherlich auf das hohe Flüssigkeitsvolumen zurückzuführen ist, während bei Butyrum Tego und Imhausen H stark abweichende Emulgierfähigkeiten vorliegen dürften. Unter den Bedingungen ist also die Abgabefähigkeit kein Mass für die Resorbierbarkeit aus diesen Massen.

Da die Diffusion durch eine Membran einer jener Faktoren ist, die für die Resorption aus dem Darm von Bedeutung sind, liegt es nahe, als Modellversuch die Diffusion durch eine tote Membran zum Vergleich heranzuziehen, wenn auch von vornherein Unterschiede zu erwarten sind.

In kleine Beutel aus Cellophan-Dialysier-Schlauch⁺), deren dialysierende Oberfläche 40 cm² betrug, wurde jeweils ein Suppositorium aus 0,5 g Chininsulfat und einer der verschiedenen Massen mit 2 ml H₂O⁺⁺) eingebracht und verschlossen. Wie bei den Abgaberversuchen die Suppositorien, so kamen die Cellophanbeutel in die Glaszylinder, die diesmal mit Wasser beschickt waren und alsdann bei konstant 37° in schaukelnder Bewegung gehalten wurden, damit einerseits die Dialysierflüssigkeit fortwährend die Wand des Dialysierschlauches umspült, durchmischt, und so stets ein osmotisches Gefälle entsteht; andererseits, damit auch die im Innern der Suppositorienmasse befindlichen Teilchen schneller der Membran zugeführt werden, als wenn sie durch die Masse selbst noch hindurch diffundieren müssten. Der Gehalt der Dialysierflüssigkeit an Chininsulfat wurde nach 1, 2 und 3 Stunden bestimmt. Zum Vergleich wurden ebenfalls 0,5 g Chininsulfat in Substanz + 2 ml H₂O eingesetzt, da hier keinerlei Verzögerung durch die Suppositorienmasse eintreten konnte. Das Ergebnis dieser Versuche zeigt Tab. 8, die gleichzeitig die Resorptionswerte enthält.

Tab. 8

Suppositorienmasse	Resorption in %	Dialyse in % nach		
		1 Std.	2 Std.	3 Std.
Oleum Cacao	8,2	1,2	2,1	2,6
Butyrum Tego	17,1	12,4	22,2	30,1
Imhausen H	19,3	10,5	19,1	25,9
Stadasuppol	23,5	3,7	9,6	13,8
Glycerin-Gelatine	24,4	11,6	21,0	31,3
Postonal W	63,5	8,6	17,8	21,8
	peroral	Reinsubstanz		
	100,0	12,6	22,4	33,0

⁺) Fa. Kalle & Co. AG., Wiesbaden-Biebrich

⁺⁺) Wie W. Hennig und K. Severin zeigen konnten, beträgt die Feuchtigkeitsmenge im Mastdarm zwischen 1 und 3 ml (noch nicht publiziert)

Die Ergebnisse zeigen, wie erwartet, die stärkste Diffusion des reinen Chininsulfats in wässrigem Milieu. Die Suppositorienmassen zeigen gegenüber den Abgabeversuchen erhebliche Abweichungen. So ist die Diffusion aus Glycerin-Gelatine (31,3%) und Butyrum Tego (30,1%) am höchsten, gefolgt von Imhausen H (25,9%). Oleum Cacao gibt wiederum die niedrigsten Werte. Die geringe Abgabe aus Stadasuppol ist zweifellos in seinem hohen Schmelzpunkt begründet (41°), zudem kann die Wirkung der Emulgatoren bei der geringen Wassermenge kaum in Aktion treten.

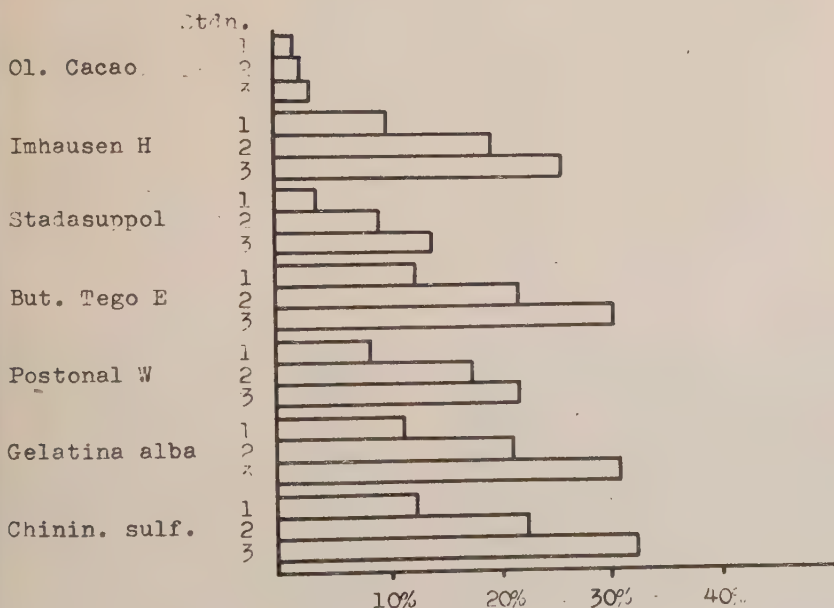


Abb. 9

Dialyseversuche. Ordinate: Dialysierzeiten, Abszisse: Dialysierte Menge Chininsulfat in Prozent der eingesetzten Menge. (vgl. Tabelle 40)

Die Abweichung von Postonal W, welches ähnliche Werte wie die Glycerin-Gelatine erwarten liess, ist durch die starke Gegendiffusion erklärlich. Die Dialysierschläuche mit Postonal W zeigten während der Versuchsdauer eine Volumenzunahme ihrer Innenflüssigkeit, wie sie schon L. Middendorf (11) beim Studium der Eigenschaften des Postonals beobachtet hatte. Eine bildmässige Übersicht gibt Abb. 9 wieder.

Da die Dialyseversuche keinen Vergleich mit den Resorptionsversuchen erlaubten, wurde eine besondere Art der Diffusion untersucht. Der Cellophandarm ist chemisch gesehen ein Zellulose-Abkömmling. Naturdarm ist ungeeignet, da er getrocknet weder in völlig gleicher Qualität noch in gleichen Dimensionen erhältlich ist, und es sich bei präparierten - z.B. Wurstdärmen - stets um Dünndarmabschnitte handelt. Es wäre aber günstig, eine eiweissartige Substanz zu verwenden.

Ich versuchte also, eine Masse aus Gelatine-Agar-Gemisch herzustellen, die bei Brutschranktemperatur noch fest war, und in die das Pharmakon hineindiffundieren und auch dort sichtbar gemacht werden konnte. Nach einer Anzahl von

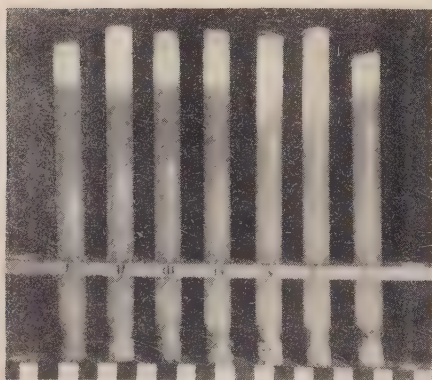


Abb. 10a

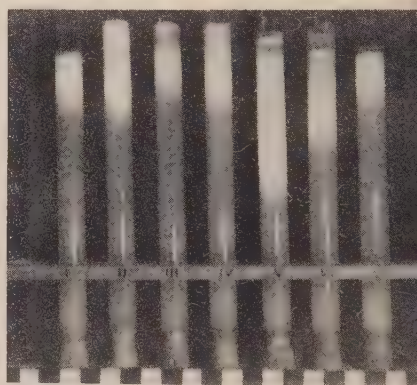


Abb. 10b

Vorversuchen wurde eine entsprechende Mischung herausgefunden, bestehend aus 3% Agar und 3% Gelatine in Wasser, die durch Zusatz von stark verdünnter Schwefelsäure auf $p_H = 1$ gebracht worden war. In diesem Milieu ist Chinin sehr gut im UV-Licht zu erkennen und seine Wanderung zu verfolgen. Mit dieser Mischung wurden 18 cm lange, unten verschlossene Glasröhren gleichen Durchmessers bis 2 cm unter dem oberen Rand gefüllt und die Gallerte erstarren gelassen. In den freien oberen Teil wurde nun jeweils ein zylindrisches Suppositorium eingebracht, welches genau wie die der früheren Versuche in einer Versuchsreihe 0,5 g Chininsulfat in der jeweiligen Suppositorienmasse, in einer weiteren Versuchsreihe Chininbase enthielt; darauf in den Brutschrank von 37° gestellt und in Intervallen von 8 - 24 - 32 und 48 Stunden - die sich aus technischen Gründen ergaben - im UV-Licht die Diffusionstiefen des Chinins gemessen. Die Aggregatzustände der einzelnen Suppositorienmassen nach 8 Stunden im Brutschrank waren ausser Stadasuppol, welches nur pastös erweichte, flüssig. Abb. 10a zeigt die nach 8 Stunden und Abb. 10b die nach 24 Stunden durch UV-Licht sichtbar gemachten

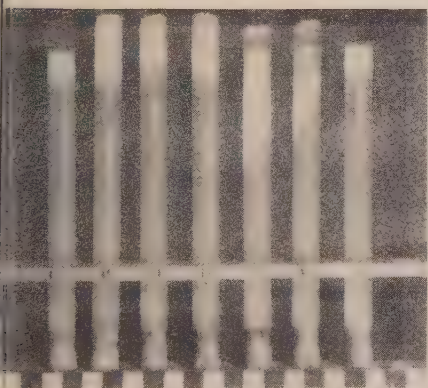


Abb. 11a

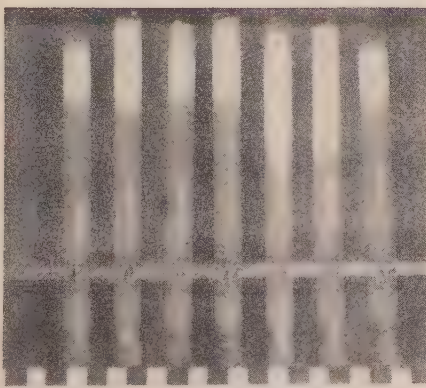


Abb. 11b

Diffusionszonen der Chininsulfat-Reihen, Abb. 11a und 11b die entsprechende Reihe mit Chininbase. Die Nummerierung ist für alle Abbildungen gleich und stimmt mit den Nummern der Suppositorienmassen in den Tabellen 9 und 10 überein.

Tab. 9

Diffusionsversuche mit Chininsulfat 0,5 g
Angaben in mm

Nr.	Suppositorienmasse	8 Stdn.	24 Stdn.	32 Stdn.	48 Stdn.
I	Oleum Cacao	17	31	38	47
II	Imhausen H	19	34	38	47
III	Stadasuppol	12	26	31	40
IV	Butyrum Tego E	17	31	38	47
V	Postonal W	32	65	73	83
VI	Glycerin-Gelatine	25	52	61	73
VII	Chininsulfat (Substanz aufgestreut)	20	35	44	53

Tab. 10

Diffusionsversuche mit Chininbase 0,365 g
Angaben in mm

Nr.	Suppositorienmasse	8 Stdn.	24 Stdn.	32 Stdn.	48 Stdn.
I	Oleum Cacao	17	31	38	47
II	Imhausen H	19	35	44	51
III	Stadasuppol	15	26	35	42
IV	Butyrum Tego E	17	31	38	49
V	Postonal W	53	76	85	92
VI	Glycerin-Gelatine	25	45	52	61
VII	Chininbase (Substanz aufgestreut)	17	31	38	47

Aus der graphischen Darstellung dieser Diffusionsversuche (Abb. 12 und 13) und den zugehörigen Tabellen ist zu entnehmen, dass zwischen Chininsulfat und Chininbase nur geringfügige Unterschiede bestehen.

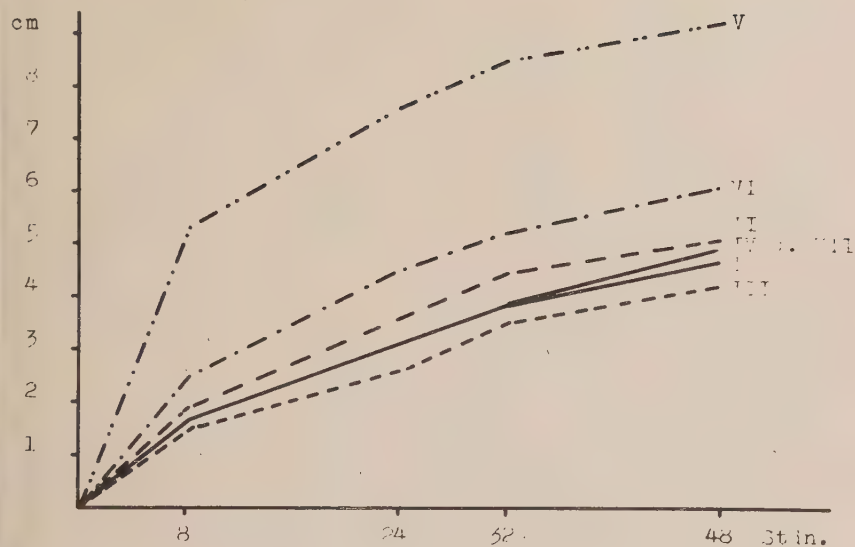


Abb. 12

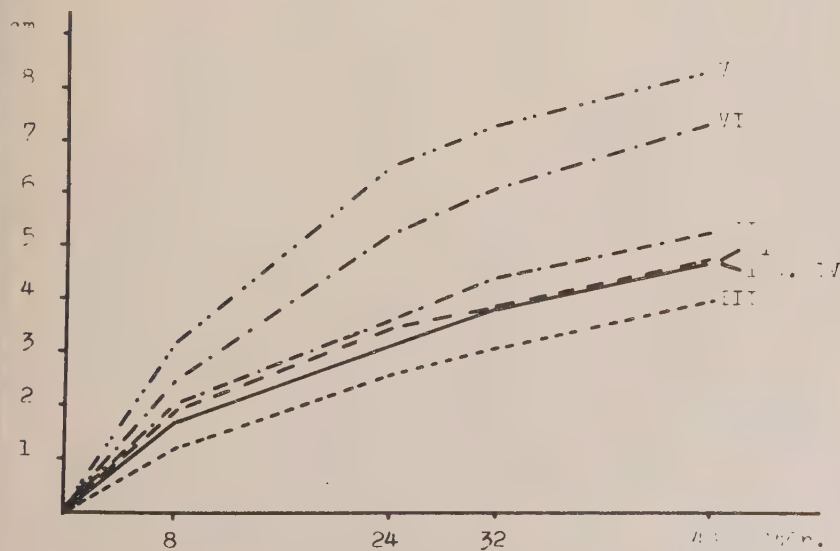


Abb 13

Da die grössten Abweichungen der an sich gleichsinnig verlaufenden Kurven bei den 24 Stunden-Werten liegen, sollen diese zur Beurteilung herangezogen und wieder den Resorptionsversuchen gegenübergestellt werden (vgl. Tab. 11).

Tab. 11

Suppositorienm.	Resorption	Diffusion Chininsulfat	Diffusion Chininbase
Oleum Cacao	8,2%	31 mm	31 mm
Butyrum Tego E	17,1%	31 "	31 "
Imhausen H	19,3%	34 "	35 "
Stadasuppol	23,5%	26 "	26 "
Glycerin-Gelatine	24,4%	52 "	47 "
Postonal W	63,5%	65 "	76 "

Bei diesen Diffusionsversuchen in eine Gelatine-Agar-Schicht ist, bis auf Stadasuppol, welches sich wohl hauptsächlich wegen seines hohen Schmelzpunktes bei diesem Versuch anders verhält, die Reihenfolge den Resorptionsversuchen sehr ähnlich. Oleum Cacao und Butyrum Tego bewirken die geringste Resorption, der Unterschied zwischen beiden drückt sich hier allerdings nicht aus. Die weitere Reihenfolge: Imhausen H - Glycerin-Gelatine - Postonal ist, besonders bei den Versuchen mit Chininbase, auch graduell gleichsinnig. Überblickt man vergleichend diese Modellversuche, so sind die letzten den wirklichen Verhältnissen am weitesten angenähert. Nimmt man aber alle 3 Modellversuche zusammen, rechnet die Diffusionsversuche in mm, die Abgaberversuche nach 1 Stunde und addiert die jeweils für eine Masse gefundenen Werte, so ist bis auf Butyrum Tego und Imhausen H die Reihenfolge die gleiche wie bei den Resorptionswerten (Tab. 12).

Tab. 12

Suppositorienmasse	Dialy=se	Diffu=sion	Abgabe	Summe	<u>Summe</u> 5	Resorp=tion
Oleum Cacao	2,5	31	11,5	45	9	8,2
Butyrum Tego E	30,0	31	25,0	86	17	17,1
Imhausen H	26,0	35	18,5	79	16	19,3
Stadasuppol	14,0	26	100,0	140	28	23,5
Glycerin-Gelatine	31,0	45	96,0	172	34	24,4
Postonal W	22,0	76	100,0	198	40	63,5

Diese Art der Bewertung erscheint zunächst sehr spekulativ. Gelingt es aber, noch weitere Faktoren der echten Resorption durch Modellversuche zu erfassen, so scheint es nicht ausgeschlossen, dass man zu gewissen, grössenordnungs=mässig brauchbaren Werten kommen kann. Die Möglichkeit müsste bestehen, wenn eine grössere Anzahl von Suppositorienmassen untersucht sind. Bis dahin aber ist man auf die Resorptionsuntersuchungen am Menschen selbst angewiesen. Die Ergebnisse, die ich bei der Resorption und bei den Modellversuchen mit Chinin erhalten habe, gelten daher zunächst nur für dieses.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen sollte versucht werden, über eine Reihe von Grundfragen der rektalen Applikation Aufschluss zu erlangen und anhand von zwei sehr gebräuchlichen Medikamenten (Chinin und Pyramidon) deren Resorption zu studieren. Da es noch nicht möglich ist, die absolute Resorption eines Medikamentes zu verfolgen, wurde die Ausscheidung in den Harn bestimmt, bei Chinin direkt, bei Pyramidon über die beiden Hauptabbauprodukte. Als Bezugsgrösse wurde die Ausscheidung nach peroraler Applikation gewählt. Vergleichbare Beobachtungen über die Ausscheidung nach peroraler Applikation liegen bisher nur für das Chinin vor. Mit diesen stimmen meine Ergebnisse weitgehend überein. Damit war auch ein Masstab für die erreichte Resorptionshöhe gewonnen.

Fragt man nun, in welchem Verhältnis steht die Resorption

eines rektal gegebenen Pharmakons zu der eines peroral dargereichten, so kann als Bezugsgrösse für die Beurteilung eines rektal zur Resorption gelangten Pharmakons die innerhalb von 10 Stunden nach peroraler Gabe des jeweiligen Pharmakons in den Harn ausgeschiedene Pharmakomenge oder die ihr äquivalente Menge der Abbauprodukte dienen. Setzt man also diese Grösse gleich 100% und vergleicht mit ihr einerseits den höchsten Resorptionsdurchschnitt nach rektaler Applikation im gleichen Zeitraum, so werden von Chinin nur 63% resorbiert, von Pyramidon dagegen 145% d.h. die rektale Resorption des Pyramidons liegt im angegebenen Zeitraum weit höher als nach peroraler Gabe. Zwar zeigte der Verlauf der Resorptionskurven, dass mit den 10-Stunden-Werten die Ausscheidung nicht abgeschlossen ist, das kann aber im Rahmen dieser Fragestellung nichts Wesentliches ändern, weil es unter den Gesichtspunkten einer medikamentösen Therapie auf den kurzfristigen Effekt ankommt; darum erschien auch, wie schon früher betont, die Begrenzung auf 10 Stunden berechtigt.

Es ist zunächst der Beweis erbracht worden, dass die Resorbierbarkeit der Medikamente als solche nicht gleich ist, sondern dass wir bei der rektalen Gabe schon in dieser Hinsicht mit grossen Unterschieden zu rechnen haben. Es fiel nun bei Chinin besonders auf, dass nach peroraler Gabe wesentlich mehr Chinin ausgeschieden wurde als nach der rektalen, was auf eine geringere rektale Resorption schliessen liess. Der Beweis dafür konnte mit Darmspülungen erbracht werden, mit deren Hilfe es gelang, über den Verbleib von 87-91,5% des applizierten Chinins Aufschluss zu geben. Zwischen 71 und 83% wurden nicht resorbiert und wieder ausgespült, während im Harn der nächsten 24 Stunden zwischen 20 und 8% gefunden wurden. Bezüglich der rektal resorbierten Menge verschiebt sich der im Harn erscheinende Anteil dadurch erheblich, denn er stellt praktisch mehr als 50% der resorbierten Menge dar. Dadurch erhalten die gefundenen Zahlenwerte einen absoluten Charak-

ter, indem sie einen tatsächlichen Masstab für die Resorption darstellen. Da das gleiche, wie W. Hennig (67) zeigen konnte, für das p-aminosalicylsaure Natrium zutrifft, können diese, wenn auch für Chinin kleinen Werte, als gültig betrachtet werden.

Nach peroraler Gabe von Chinin findet man im Harn 25-30%, im Kot (nach methodisch einwandfreien Untersuchungen von J. Katz (51)) 2-7% der applizierten Menge, zusammen also höchstens 40%. Es müssen also bei der Körperpassage 60% des applizierten Chinins abgebaut worden sein. Stellt man dagegen eine Bilanz des rektal gegebenen Chinins bei den Spülversuchen auf, so findet man, dass in der Versuchszeit zwar nur etwa 25% resorbiert wurden, von dieser resorbierten Menge aber im Mittel 60% im Harn erscheinen, und dass es nur 10% des applizierten Chinins waren, die sich der Erfassung entzogen. Dies zeigt, dass rektal gegebenes Chinin weniger stark abgebaut wird als peroral gegebenes, und deutet darauf hin, dass von den Resorptionsbahnen des Rektums diejenigen, die zur Vena cava führen, bevorzugt werden.

Durch die Spülversuche ist es auch möglich geworden, aus den im Harn erscheinenden Chininmengen Rückschlüsse auf das rektal resorbierte Chinin zu ziehen. Da sie praktisch 60% des resorbierten Chinins darstellen, ergeben sich für die Resorption innerhalb von 10 Stunden nach rektaler Applikation von 0,5 g Chininsulfat die in Tabelle 13 errechneten Werte.

Tab. 13

Suppositorienmasse	resorbierte Chininmenge	% der applizierten Menge
Oleum Cacao	6,5 mg	1,3%
Butyrum Tego	13,7 mg	2,6%
Imhausen H	15,2 mg	3,0%
Stadasuppol	18,5 mg	3,7%
Glycerin-Gelatine	19,2 mg	3,8%
Postonal W	50,0 mg	10,0%

Völlig anders stellen sich die Verhältnisse bei Pyramidon dar. Hier sehen wir keine auffälligen Unterschiede zwischen den drei verwendeten Massen, aber es zeigt sich, dass nach rektaler Gabe 40-45% m e h r ausgeschieden werden, als nach peroraler Gabe. Ob das bedeutet, dass Pyramidon rektal gegeben besser resorbiert wird, als peroral gegeben, oder ob es nach peroraler Gabe stärker abgebaut wird, kann hier nicht entschieden werden. Stellt man die Resorptionsergebnisse der drei Massen mit beiden Pharmaka gegenüber (vgl. Tab. 14), so wird der Unterschied zwischen beiden Stoffen besonders deutlich:

Tab. 14

10 Stunden-Werte nach Applikation von je 500 mg des Pharmakon

Applikations Art	Chinin		Pyramidon	
	mg	% d.appl.Menge	mg	% d.appl.Menge
Oleum Cacao	6,0	1,2%	68,3	13,5%
Imhausen H	15,2	3,0%	73,0	14,5%
Postonal W	50,0	10,0%	72,7	14,5%
peroral	47,4	9,5%	49,7	10%

Interessant ist, dass nach peroraler Gabe in beiden Fällen in dem Beobachtungszeitraum etwa 10% der applizierten Menge ausgeschieden werden. Dadurch wird der Unterschied in der rektalen Resorption beider Medikamente besonders auffällig, und es ergibt sich daraus die zwingende Notwendigkeit, für jedes Pharmakon die optimale Suppositoriengrundmasse herauszufinden und bei Kombinationen von mehreren Pharmaka die Masse zu wählen, die für deren Gesamtheit die besten Resorptionsmöglichkeiten bietet.

Man sieht aus den Ergebnissen, dass in beiden Fällen die Resorption aus Oleum Cacao die geringste ist. Das stimmt mit den Untersuchungen von R. Rapp (32), E. Schroff (39)

sowie J. Büchi und P. Oesch (7) insofern überein, als zu der von diesen Autoren festgestellten verzögerten Ausscheidung nun auch die Feststellung kommt, dass ebenfalls die Resorptionshöhe erniedrigt ist. Dies dürfte auf der Fettfilmwirkung von Oleum Cacao beruhen, d.h. es überzieht die einzelnen Pharmakonteilchen mit einer Fetthaut, die den direkten Kontakt mit der feuchten Darmschleimhaut verhindert. Postonal W als wasserlösliche Masse zeigt bei Chinin die höchsten, bei Pyramidon normale Resorptionshöhen. Eine Deutung kann in Folgendem gesehen werden: Polyäthylenoxyde, zu denen auch Postonal gehört, werden nach B. Wurtzschmidt (82) in die Gruppe der oberflächenaktiven Substanzen gerechnet. Der unter ihrer Mitwirkung zustandekommende Kontakt mit der Schleimhaut wird also intensiviert. Hinzukommt, dass diese Oxydwachse, um sich zu lösen, dem Darm Flüssigkeit entziehen und dadurch gleichzeitig die Produktion der zur Lösung des Pharmakons nötigen Flüssigkeitsmenge anregen. Andererseits sind die Oxydwachse aber auch gute Lösungsmittel, die Stoffe wie Pyramidon in echter Lösung leichter aufnehmen als Fettmassen. Infolgedessen würde in solchen Fällen die Abgabe an den Darm möglicherweise gehemmt werden. Dies kann bei Pyramidon der Fall sein, während Chininsulfat nicht gelöst wird. Infolgedessen müsste Chinin verhältnismässig besser zur Resorption kommen als Pyramidon. Das stimmt mit den Versuchsergebnissen überein. Als letzte vergleichbare Masse zeigt nun Imhausen-Suppositorienmasse H eine mittlere Resorptionshöhe bei Chinin, bei Pyramidon die gleiche wie Postonal aber eine höhere als Oleum Cacao. In dieser Masse werden beide Pharmaka wenig oder garnicht gelöst. Da die Masse selbst aber keine Flüssigkeitssekretion des Darmes bewirkt, hat Chininsulfat weniger Flüssigkeit zur Lösung zur Verfügung, kann also nur weniger resorbiert werden als aus Postonal. Durch den Gehalt an emulgierendem Monofettsäureglycerinester müsste jedoch mehr resorbiert werden als aus Oleum Cacao, da sich kein Fettfilm ausbildet. Pyramidon

seinerseits sollte gegenüber Postonal gleich oder etwas besser zur Resorption gelangen, da es selbst genügend wasserlöslich ist, um bei ungehindertem Auftreffen auf die Darmschleimhaut optimal resorbiert zu werden, wenn es von der Masse nicht durch echte Lösung in ihr an der Resorption gehindert wird. Diese Deutungen werden durch die Ergebnisse der Resorptionsversuche bestätigt.

Aus der Tatsache, dass nur ein Bruchteil des rektal gegebenen Chinins zur Wirkung kommt, könnte man schliessen, dass man hier mit einer niedrigeren Dosierung auskommen könnte. Das ist aber nicht der Fall. Die resorbierte Menge ist abhängig von der applizierten Dosis, was sich sowohl bei Chinin als auch bei Pyramidon zeigte. Die Ansicht von F. Haffner und O. Schultz (83), dass bei peroraler und rektaler Applikation die gleiche Dosis zu verordnen sei, erweist sich in diesen Fällen als nicht zutreffend. Wenn man aus der im Harn aufgefundenen Menge auf den Grad der rektalen Resorption zurückschliessen darf, liegt diese bei Chinin weit hinter der peroralen, während sie bei Pyramidon bei der um 45% höheren Ausscheidung entsprechend grösser sein müsste. Dies wird durch Beobachtungen aus der Praxis unterstrichen, nach denen sowohl Kopfschmerzen als auch das Fieber kleiner Kinder mit Pyramidonzäpfchen wesentlich schneller verschwinden als nach Tabletten gleicher Dosis. Diese Befunde unterstreichen nochmals die Notwendigkeit, optimale Bedingungen für die rektale Applikation herauszufinden, die unter diesem Gesichtspunkt nicht nur von der verwendeten Trägermasse, sondern auch von der Art des Medikamentes abhängig sind.

Eine weitere Frage konnte durch die vorliegenden Versuche geklärt werden: Hat der Resorptionsort einen Einfluss auf die Resorptionshöhe? Die Röntgenversuche mit den Kontrastsuppositorien ergaben zunächst, dass die Form der Zäpfchen auf die Eindringtiefe ohne Einfluss ist, und dass bei normaler Einführung alle Zäpfchen gleichmässig bis in den Ampullenfundus, d.h. in die unmittelbar hinter den Sphink-

teren gelegene Region wandern, wo sie schmelzend verbleiben. Es zeigte sich weiter, dass auch ein künstlich in die höheren Ampullenabschnitte gebrachtes Zäpfchen dort liegen bleibt, ohne von einer Peristaltik oder Antiperistaltik fortbewegt zu werden. Dadurch besteht Sicherheit darüber, dass die Resorption aus diesen beiden Abschnitten erfolgte. Die wegen der guten Resorption mit Chinin-Postonal-Zäpfchen durchgeführten Versuche ergaben nun, dass die Resorption aus den unteren Ampullenabschnitten wesentlich höher war als aus den oberen, nämlich im Mittel 32 mg gegenüber 13 mg. Dennoch lässt sich hinsichtlich der Resorptionswege, d.h. ob ein Pharmakon der Leberpassage mehr oder weniger ausgesetzt ist, auf Grund der vorliegenden Versuche keine Entscheidung treffen. Die auffällig verringerte Chininausscheidung nach Suppositorien, die künstlich in den oberen Darmabschnitten deponiert wurden, kann ebenso durch das weniger dichte Kapillarnetz und die dadurch verringerte Resorption erklärt werden wie durch eine stärkere Leberpassage, bei der eine Fixierung oder ein grösserer Abbau erfolgt sein konnte. Für den ersten Fall sprechen die Versuche an den Carcinom-Patienten, bei denen, verursacht durch die Hyperämie der Abdominalregion, eine erhöhte rektale Resorption (32 mg) auch bei hoch eingeführten Chininzäpfchen beobachtet wurde. Auch die Acetylierung gibt in dieser Hinsicht keinen Aufschluss. Die Versuche beweisen vielmehr, dass die Acetylierung individuell stark unterschiedlich und von Faktoren abhängig ist, die ausserhalb der Versuchsbedingungen liegen.

Bei der Resorption aus dem Darm sind nach F. Verzár (79) eine Anzahl physikalisch-chemischer Kräfte wirksam, wie z.B. hydrostatischer Druck, Membranpermeabilität, Diffusion, Osmose u.a., die auf komplizierte Weise ineinandergreifen. Würde man diese Kräfte einzeln kennen und auch ihre Wirkung bemessen können, so müsste es möglich sein, mit Hilfe von Modellversuchen die am Menschen gewonnenen Erkenntnisse zu reproduzieren, um die Versuche am Menschen

auf ein Minimum einzuschränken. Einzelversuche, wie sie in der Literatur angegeben sind, z.B. die Abgabe eines Pharmakons aus der Suppositorienmasse an Wasser, lassen weder Parallelen erwarten noch erkennen. Mit ihnen wurden daher weitere Versuche gekoppelt, die zugleich die Dialyse durch eine Membran und die Diffusion des Pharmakons in eine Gelatine-Agar-Säule zu messen erlaubten. Hierbei zeigte sich, dass man sich - von einer Ausnahme abgesehen - durch die Summe solcher Modellversuche den gefundenen Grössen der Resorption nähern kann. Wenn auch die Ergebnisse nicht zu einer Übertragung auf ein anderes Pharmakon oder gar zu einem Ersatz der Versuche am Menschen berechtigen, so stellen auch sie die ausschlaggebende Bedeutung physikalisch-chemischer Kräfte bei der Resorption unter Beweis. Es erscheint daher nicht ausgeschlossen, dass man später bei genauerer Kenntnis dieser Kräfte in der Lage sein wird, die wesentlichen Fragen der Resorption im Modellversuch vorzuklären, bevor man den letzten Beweis durch den Versuch am Menschen liefert.

Die in dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungsergebnisse über die Resorption von Chinin und Pyramidon nach rektaler Gabe gelten zunächst nur für diese Körper. Sie machen aber deutlich, dass von Pharmakon zu Pharmakon und von Suppositorienmasse zu Suppositorienmasse Unterschiede vorhanden sind, die nicht übersehen werden dürfen. Regeln oder gar Gesetzmässigkeiten können daher erst dann herausgefunden werden, wenn eine grössere Zahl exakter Untersuchungen mit entsprechend ausgewählten Testsubstanzen vorliegt. Einen Beitrag dazu sollte die vorliegende Arbeit liefern.

EXPERIMENTELLER TEIL
=====

A. Resorptionsversuche mit Chinin.

I. Bestimmung des Chinins im Harn.

- a) Die von A.O. Gettler und J. Sunshine (57) für die Bestimmung von Alkaloiden im Gewebe entwickelte Methode wurde von mir sinngemäss zur Chininbestimmung im Harn angewandt.

Reagentien:

1. Methylorangelösung: 500 mg Methylorange werden mit 100 ml Wasser gemischt, 20 Minuten auf 40° gehalten und nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert.
2. Kalt gesättigte Borsäurelösung.
3. Methylorange-Reagens: Mischung gleicher Volumina von 1 und 2.
4. Angesäuertes Aethanol: Mischung von 100 ml absolutem Aethanol mit 2 ml konz. Schwefelsäure.

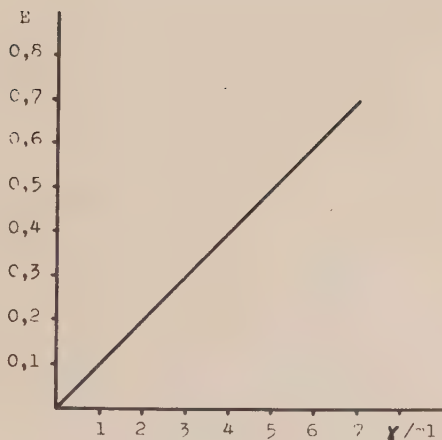
- b) Eichkurve.

Zur Anlegung der Eichkurve wurden 2,75 - 5,5 - 8,25 usw. bis 19,25 ml einer Lösung von 5 mg Chininum basicum ($F=172^{\circ}$) in je eine Glasstöpselflasche gebracht und mit Chloroform auf 25 ml aufgefüllt. Nach Zugabe von je 1 ml Methylorange-Reagens wurde 20 Minuten auf der Maschine geschüttelt, darauf beide Schichten getrennt, jeweils 10 ml der gelbgefärbten Chloroformlösungen mit 1 ml angesäuertem Alkohol versetzt und die nunmehr rotgefärbte Chloroform-Alkohollösung im Elektrokolorimeter "Elko II" der Firma Zeiss-Opton fotometriert unter Verwendung einer B-Küvette mit 1 cm Schichtdicke und dem Filter S 53. Als Leerwert diente mit den Reagentien versetztes reines Chloroform. Die Mittelwerte der Extinktionen von 10 Versuchsreihen ergaben, in ein Koordinatensystem eingetragen im Bereich von 1 bis 7 γ /ml eine durch den Nullpunkt gehende Gerade (vgl. Abb. 14).

Abb. 14

Eichkurve zur Chinin=
bestimmung in wässeri=
ger Lösung und im Harn.

γ /ml	E	Transparenz
1	0,1	78
2	0,2	64
3	0,3	50
4	0,4	42
5	0,5	33
6	0,6	26
7	0,7	21



c) Chininbestimmung im Harn.

10 oder 20 ml des zu untersuchenden Harnes werden in einer 100 ml-Glasstöpselflasche mit Natronlauge auf $p_H=8$ gebracht (Spezialindikatorpapier Merck), mit 20 ml Chloroform versetzt und 1 Stunde auf der Maschine geschüttelt. Hierbei geht das Chinin quantitativ in das Chloroform über. Man trennt die Chloroformschicht durch Zentrifugieren und Abheben der wässrigen Phase möglichst quantitativ ab, bringt die Chloroformschicht wieder in eine 100 ml-Glasstöpselflasche, versetzt mit 1 ml Methylorange-Reagens und verfährt weiter wie unter "Eichkurve" beschrieben. In 7 Versuchen, bei denen 10 ml Harn mit 110 γ Chinin versetzt wurden, erhielt ich für die in der Endlösung enthaltenen 5 γ /ml: 4,8 - 5,7 - 5,1 - 5,2 - 4,6 - 4,9 - 4,8 γ /ml. Der mittlere Fehler beträgt demnach $\pm 4\%$ (Berechnung nach A. Muralt (84)).

Zur Vermeidung von Störungen, die durch chloroformlösliche Harnbestandteile auftreten können, wurde

vor jeder Resorptionsreihe ein Blindversuch mit 10 ml Harn durchgeführt und der hierbei gefundene Blindwert von den Werten der Resorptionsversuche abgezogen. Der Umrechnungsfaktor von Chininum basicum auf Chininum sulfuricum beträgt 1,37.

II. Herstellung der Chinin-Suppositorien.

Um eine absolut genaue Dosierung und Verteilung des Pharmakons zu erzielen, wurden alle Suppositorien einzeln aus je 0,5 g Chininum sulfuricum (pulv. subt. Sieb VI nach DAB. 6) und 1,5 g der jeweiligen Suppositorienmasse im Cremeschmelzeverfahren am Tag vor der Applikation hergestellt. Die Giesformen wurden nicht vorbehandelt, um die Wirkung der reinen Masse nicht zu verändern.

III. Tabellen zu den Chinin-Resorptionsversuchen in vivo.

In den folgenden Tabellen sind die pro Tag beziehungsweise pro Stunde in den Harn ausgeschiedenen Mengen Chinin in mg aufgeführt. In den Tabellen, bei denen eine Unterteilung in A + B vorgenommen wurde, bedeuten die Zahlen unter A = ausgeschiedene Harnmenge in ml und unter B = die in dieser Harnfraktion ausgeschiedene Chininmenge in mg. Vp. ist hier die Abkürzung für "Versuchsperson". Unter "Gesamt" wurden die während der Versuchsdauer angefallenen Gesamtmengen an Chinin in mg aufgezeichnet.

Tab. 15

Ablauf der Cholinausscheidung nach oraler Gabe von 0,5 g Chinin. sulf. Beobachtungszeit 10 Tage

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1	60,5	13,5	2,6	0,8	0,8	0,0	0,7	0,0	0,0	0,0	78,9
Vp.2	33,8	4,5	1,3	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	39,9
Vp.3	38,5	16,6	2,8	2,0	1,4	0,7	0,7	0,0	0,0	0,0	62,7
Vp.4	41,0	14,4	1,3	0,9	0,0	2,3	3,6	0,7	0,0	0,0	64,2
Vp.5	32,0	5,7	1,0	0,9	0,9	0,5	0,7	0,0	0,0	0,0	41,7
Mittel- werte	41,2	10,9	1,8	1,0	0,6	0,7	1,1	0,1	0,0	0,0	57,5

Tab. 16

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und 0,1. Casao

Tag	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1	4,9	15,6	2,1	0,8	0,0	0,6	0,0	0,0	0,0	0,0	24,0
Vp.2	6,2	1,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,3
Vp.3	8,9	2,1	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	16,6
Vp.4	24,0	5,8	1,6	5,2	3,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	39,9
Vp.5	27,7	2,4	0,9	0,6	0,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	32,1
Mittel- werte	13,3	5,4	2,0	1,3	0,8	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	24,0

Tab. 17

Ablauf der Chinin Ausscheidung nach oraler Gabe von 0,5 g Chinin. sulf.

Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	40	90	24	70	71	68	8	30	3	0	
B	0,000	5,680	3,220	8,020	8,700	4,280	0,852	4,520	0,550	0,000	35,820
Vp.2 A	78	78	70	35	56	42	32	55	21	50	
B	0,700	2,070	3,800	3,800	5,240	4,690	3,670	6,810	2,220	4,530	37,530
Vp.3 A	15	22	52	30	21	42	55	50	24	31	
B	0,081	0,590	5,550	5,480	3,220	6,320	6,620	4,940	3,220	5,280	41,300
Vp.4 A	18	16	24	91	141	31	24	27	39	23	
B	1,140	6,280	7,970	5,770	8,510	4,680	3,110	3,670	5,060	2,570	48,760
Vp.5 A	29	142	82	37	96	91	33	41	60	101	
B	5,080	10,100	5,800	6,100	6,300	4,480	3,340	3,580	3,610	4,150	52,560
Vp.6 A	95	71	51	60	78	85	76	70	60	56	
B	1,560	2,920	5,720	11,000	8,320	7,880	6,880	8,620	8,020	7,500	68,420
Mittelwert	1,430	4,610	5,350	6,690	6,710	5,390	4,080	5,390	3,780	4,000	47,400

Tab. 18

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und 0l. Cacao
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	70	65	70	60	55	55	60	43	40	49	
B	0,038	0,036	0,050	0,072	0,078	0,258	0,208	0,278	0,208	0,330	1,556
Vp.2 A	33	25	35	50	41	27	30	15	15	15	
B	0,041	0,038	0,077	0,071	0,248	0,164	0,328	0,264	0,226	0,302	1,759
Vp.3 A	100	55	82	69	165	91	90	83	112	124	
B	0,055	0,048	0,090	0,108	0,252	0,264	0,275	0,322	0,422	0,436	2,272
Vp.4 A	23	22	37	39	31	26	46	36	45	35	
B	0,120	0,260	0,380	0,560	0,430	0,650	1,250	0,450	0,480	0,590	5,170
Vp.5 A	10	12	45	67	115	6	82	44	11	61	
B	0,000	0,050	0,380	0,970	0,760	0,070	0,240	0,370	0,530	1,840	5,210
Vp.6 A	47	36	80	128	69	66	112	130	145	83	
B	0,076	0,059	0,154	0,912	0,398	0,598	0,552	0,782	0,874	1,140	5,545
Mittelwert	0,055	0,082	0,188	0,449	0,364	0,334	0,475	0,411	0,457	0,773	3,588

Tab. 19

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Butyrum Tego E
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
A	82	24	31	34	35	31	30	37	46	56	
Vp.1 B	0,040	0,190	0,280	0,420	0,600	0,400	0,160	0,530	0,570	0,670	3,860
A	37	37	32	29	53	16	45	73	92	0	
Vp.2 B	1,340	0,080	0,300	0,320	1,740	0,380	0,670	0,720	0,430	0,000	5,980
A	2	36	30	14	15	24	25	85	130	66	
Vp.3 B	0,000	0,180	0,130	0,110	0,440	0,240	0,660	1,110	3,270	0,680	6,820
A	67	44	29	40	25	53	64	58	24	27	
Vp.4 B	0,310	2,460	1,130	1,470	0,290	0,280	1,420	0,760	0,470	0,440	9,030
A	55	35	34	38	47	60	71	52	40	82	
Vp.5 B	1,160	0,520	0,920	0,740	0,720	1,460	1,140	1,480	0,450	2,090	10,680
A	30	24	30	50	41	23	72	33	15	19	
Vp.6 B	0,070	0,200	0,410	3,040	2,970	1,360	2,250	0,920	0,370	0,630	12,220
Mittel- werte	0,487	0,605	0,528	1,017	1,126	0,686	1,050	0,920	0,927	0,752	8,098

Tab. 20

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Imhausen H
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stund-	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	38	37	45	53	36	55	48	36	30	47	
B	0,158	0,304	0,542	0,842	0,828	0,544	0,710	1,320	1,150	0,978	7,376
Vp.2 A	25	52	73	103	104	78	70	83	102	79	
B	0,109	0,315	0,440	0,564	1,102	1,160	1,150	1,046	0,950	1,210	8,046
Vp.3 A	35	13	22	20	29	77	254	107	168	58	
B	0,134	0,088	0,302	0,306	0,718	2,560	1,806	0,690	1,158	0,690	8,452
Vp.4 A	23	20	25	55	60	52	50	40	40	33	
B	0,126	0,868	1,040	0,722	0,855	0,882	0,576	1,100	1,140	0,905	8,214
Vp.5 A	27	17	17	23	17	42	75	47	56	29	
B	0,090	0,186	0,288	0,490	0,422	0,922	2,140	1,182	1,560	1,228	8,508
Vp.6 A	33	33	35	54	36	42	23	49	95	100	
B	1,260	0,850	0,898	1,230	1,440	1,540	0,980	2,000	1,970	1,318	14,186
Mittel- wert	0,313	0,435	0,585	0,809	0,894	1,268	1,227	1,223	1,321	1,055	9,130

Tab. 21

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Stadasuppl.
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1	A	7	35	32	53	49	162	116	55	28	8,012
	B	0,000	0,000	0,192	0,317	0,394	1,762	2,210	1,622	0,735	
Vp.2	A	28	40	20	40	31	48	30	32	30	9,648
	B	0,262	0,241	0,122	0,241	0,440	1,468	1,336	2,450	2,460	
Vp.3	A	56	29	25	34	29	70	60	95	110	10,786
	B	1,164	0,398	0,440	0,742	0,748	1,728	1,280	1,562	1,564	
Vp.4	A	29	38	46	33	59	22	27	51	163	11,504
	B	0,350	0,286	0,480	0,522	1,619	1,320	1,710	1,819	2,320	
Vp.5	A	12	48	53	28	28	39	74	36	74	12,266
	B	0,118	0,290	0,350	0,200	0,994	1,138	4,250	2,560	1,950	
Vp.6	A	32	56	55	69	35	33	14	16	14	14,561
	B	0,255	0,460	0,512	1,058	1,038	2,160	2,030	3,040	2,498	
Mittel- werte		0,358	0,279	0,349	0,513	0,872	1,596	2,136	2,175	1,921	11,128

Tab. 22

Ablauf der Chiniinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Glycerin-Gelatine
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	45	34	69	39	27	37	28	33	23	28	
B	0,590	0,314	0,529	0,493	0,444	0,895	0,524	0,397	0,280	0,370	4,836
Vp.2 A	16	10	12	6	11	25	6	32	30	27	
B	0,000	0,082	0,985	0,329	0,752	0,508	0,155	0,860	0,704	1,545	5,920
Vp.3 A	12	23	26	18	17	23	18	10	15	27	
B	0,460	1,260	0,412	0,444	0,708	0,892	0,705	0,352	0,494	1,002	6,729
Vp.4 A	37	44	32	49	69	25	36	20	29	35	
B	0,310	0,522	0,732	0,905	1,008	1,460	2,530	1,140	1,480	1,620	11,707
Vp.5 A	27	31	49	77	54	49	27	39	32	20	
B	0,178	0,322	0,802	0,925	1,120	1,238	2,140	1,810	2,090	1,978	12,603
Vp.6 A	37	62	52	51	72	35	60	16	38	48	
B	0,465	0,510	0,968	2,130	2,200	3,550	8,850	1,925	3,650	3,200	27,448
Mittel- werte	0,335	0,501	0,738	0,871	1,038	1,424	2,484	1,081	1,449	1,619	11,541

Tab. 23

Ablauf der Chininausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Postonal W
Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	96	39	21	16	35	35	40	65	72	52	
B	1,670	1,160	0,702	0,685	0,918	0,652	0,890	1,106	0,738		9,379
Vp.2 A	31	20	25	15	28	19	24	57	58	25	
B	0,764	0,680	1,342	0,985	1,180	0,678	0,720	1,930	1,840	0,850	10,969
Vp.3 A	90	208	70	70	49	41	50	101	106	311	
B	0,494	2,160	1,800	2,720	3,220	2,200	1,508	1,542	2,380	5,300	23,324
Vp.4 A	22	29	103	123	115	26	108	156	113	140	
B	0,408	1,480	2,880	3,560	3,840	5,050	7,080	5,720	3,880	4,450	38,348
Vp.5 A	30	29	29	30	33	50	33	13	13	13	
B	5,800	8,550	17,400	7,200	2,440	2,240	2,250	1,262	0,785	0,499	48,426
Vp.6 A	59	49	37	31	47	48	39	44	32	29	
B	0,421	1,122	0,588	4,600	6,300	5,000	7,600	8,500	8,120	7,910	50,161
Mittelwerte	1,593	2,526	4,119	3,291	2,983	2,637	3,336	3,307	3,018	3,291	30,101

Tab. 24

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Postonal W
(hochgeschoben, gesunde Versuchspersonen) Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1	A 15	47	35	36	50	47	27	25	26	31	
	B 1,218	1,680	0,345	0,238	0,164	0,386	0,134	0,234	0,228	0,288	4,915
Vp.2	A 30	33	14	53	58	7	8	85	48	74	
	B 0,082	0,226	0,325	1,160	0,875	0,134	0,153	1,160	0,920	1,820	6,855
Vp.3	A 113	55	58	39	39	63	50	30	29	28	
	B 0,660	0,486	1,118	0,660	0,725	1,380	1,320	0,790	0,890	0,810	8,839
Vp.4	A 65	85	15	37	36	82	225	95	32	29	
	B 1,160	3,260	0,820	1,778	0,785	1,565	1,230	1,040	0,920	0,955	13,513
Vp.5	A 94	42	33	79	88	89	89	95	39	42	
	B 1,160	0,465	0,549	1,540	0,682	2,420	3,170	2,480	2,750	0,890	16,106
Vp.6	A 28	28	19	31	45	62	40	56	17	40	
	B 6,520	1,340	1,510	2,480	3,200	2,300	2,630	5,760	1,210	2,860	29,810
Mittel- werte	1,800	1,243	0,778	1,309	1,072	1,364	1,439	1,911	1,153	1,270	13,339

Tab. 25

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Postonal W
(hochgeschoben, carcinom-kranke Versuchspersonen) Beobachtungszeit 10 Stunden

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	Gesamt
Vp.1 A	13	21	16	46	16	19	22	11	19	55	
B	0,000	0,170	0,425	1,440	1,890	1,400	2,490	2,650	0,528	0,960	11,953
Vp.2 A	4	106	75	24	82	98	50	48	170	48	
B	0,198	3,480	3,140	1,078	2,480	2,050	1,400	1,290	1,020	1,860	17,996
Vp.3 A	15	23	29	33	32	15	12	22	25	20	
B	0,198	1,060	2,700	2,350	5,000	1,360	1,020	2,160	3,560	2,560	21,968
Vp.4 A	18	25	36	51	26	38	40	35	31	46	
B	0,227	1,400	2,700	2,750	2,060	1,340	3,180	3,580	3,460	1,410	22,107
Vp.5 A	17	19	15	7	32	34	14	23	24	17	
B	0,334	1,350	3,860	4,960	8,400	11,200	3,220	6,050	5,600	4,750	49,724
Vp.6 A	41	47	250	75	22	64	90	62	30	14	
B	0,380	1,620	1,780	5,750	3,120	7,020	18,800	15,200	10,700	4,980	69,350
Mittel- werte	0,223	1,513	2,434	3,055	3,825	4,062	5,018	5,155	4,145	2,753	32,183

Tab. 26

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,5 g Chinin. sulf. und Postonal W
 Beobachtungszeit 24 Stunden. Jeweils nach 1 Stunde wurden in Portionen zu 50 ml mit Aqua dest.
 Rektumpülungen durchgeföhrt.

Stunde	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	24.	Gesamt
Vp.1	A 3	23	22	36	63	75	148	63	0	0	950	
B	0,075	0,450	0,810	2,980	3,800	2,980	4,900	2,080	0,000	0,000	57,100	75,200
In 250 ml Spülflüssigkeit wiedergefundene Chininmenge: 361 mg												
Vp.2	A 106	182	112	97	55	57	55	55	55	45	1500	
B	0,960	2,630	3,700	2,400	1,960	3,950	2,990	2,650	2,320	2,180	15,800	41,540
In 600 ml Spülflüssigkeit wiedergefundene Chininmenge: 416 mg												

Ablauf der Cholinausscheidung nach rektaler Applikation von 0,1 g Chinin. sulf. und Postonal W
 Beobachtungszeit 24 Stunden. Jeweils nach 1 Stunde wurden in Portionen zu 50 ml mit Aqua dest.
 Rektumpülungen durchgeföhrt.

Vp.3	A 100	72	106	66	100	56	135	49	0	35	700	
B	0,435	1,360	1,100	1,280	0,550	1,630	1,150	0,740	0,000	0,790	10,900	19,935
In 350 ml Spülflüssigkeit wiedergefundene Chininmenge: 71 mg												
Vp.4	A 63	122	22	99	41	20	22	48	38	24	1000	
B	0,495	0,433	1,340	0,352	0,216	0,173	0,245	0,109	0,058	0,224	0,900	4,545
In 350 ml Spülflüssigkeit wiedergefundene Chininmenge: 42,4 mg												

B. Resorptionsversuche mit Pyramidon.

I. Bestimmung der Abbauprodukte des Pyramidons.

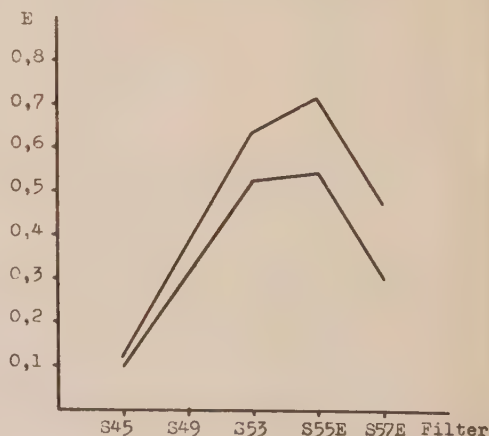
1. Rubazonsäure.

Zur Herstellung der Rubazonsäure nach den Angaben von L. Knorr (85) wurden Acetessigester und Phenylhydrazin zum 1-Phenyl-3-methyl-5-pyrazolon kondensiert, dieses in salzsaurer Lösung mit Natriumnitrit in das 1-Phenyl-3-methyl-4-nitroso-5-pyrazolon übergeführt, welches in Eisessig mit Zinkstaub zu 1-Phenyl-3-methyl-4-amino-5-pyrazolon reduziert und, ohne es zu isolieren, mit Eisen-III-chloridlösung zu Rubazonsäure oxydiert wird. Diese zeigte nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Eisessig einen Schmelzpunkt von 181° .

Löst man Rubazonsäure in ammoniakalischem Aethanol in einer Konzentration von 12 beziehungsweise 16 g/ml, so ergeben sich, mit den verschiedenen Spektralfiltern des Elko II gemessen, folgende Extinktionswerte:

Filter	12 g/ml	16 g/ml
S 45	E: 0,10	E: 6,12
S 49	E: 0,30	E: 0,37
S 53	E: 0,52	E: 0,63
S 55E	E: 0,54	E: 0,71
S 57E	E: 0,30	E: 0,47

Abb. 15
Absorptionen von Rubazonsäure.



Hiernach zeigt Filter S 55E die stärkste Absorption und wurde daher für die fotometrischen Bestimmungen verwendet.

a) Eichkurve für Rubazonsäure.

Reagens: Ammoniakalisches Aethanol: Mischung von 4 ml 25%igem Ammoniak mit 96 ml 96%igem Aethanol.

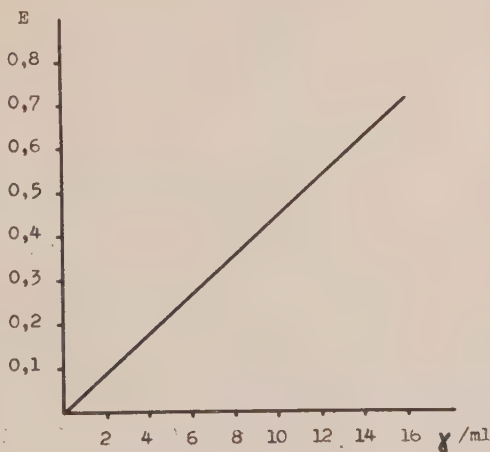
1 bis 8 ml einer Lösung von 2 mg Rubazonsäure in 100 ml ammoniakalischem Aethanol werden mit dem gleichen Lösungsmittel auf 10 ml ergänzt (1 ml = 2 bis 16 γ) und direkt im Elko II unter Verwendung einer B-Küvette von 1 cm Schichtdicke mit Filter S 55E gegen ammoniakalisches Aethanol als Blindwert fotometriert. Die Extinktionswerte ergeben, in ein Koordinatensystem eingetragen, eine durch den Nullpunkt gehende Gerade.

Tab. 27

Tabelle und Eichkurve zur Bestimmung der Rubazonsäure in wässriger Lösung u. im Harn.

γ /ml	E	Transparenz
2	0,09	81
4	0,18	66
6	0,26	55
8	0,35	45
10	0,44	37
12	0,54	29
14	0,62	25
16	0,71	20

Abb. 16



b) Adsorption der Rubazonsäure aus wässriger Lösung.

Eine gesättigte, wässrige Lösung von Rubazonsäure wurde über Säulen von Talcum, Carbo medicinalis, Magnesiumoxyd, Aluminiumoxyd nach Brockmann, sowie neutralem, anionotropem und kationotropem Aluminiumoxyd "Woelm" Aktivitätsstufe I, gegeben. Nur an anionotropem Al_2O_3 "Woelm" wurde sie quantitativ

adsorbiert. Sie ist mit ammoniakalischem Aethanol vollständig eluierbar.

c) Isolierung der Rubazonsäure aus Harn.

10 mg Rubazonsäure wurden in 1 ml 25%igem Ammoniak gelöst und mit Harn auf 1 Liter aufgefüllt. Der p_H -Wert des Harnes blieb 6. 10 ml dieses Harnes (= 100 γ Rubazonsäure) wurden über eine Säule von 5 g anionotropem Al_2O_3 gegeben, diese mit 10 ml Wasser nachgewaschen, mit ammoniakalischem Aethanol eluiert und das Elut fotometriert. Es enthielt in 5 Versuchen: 98, 103, 100, 101, 97 γ Rubazonsäure, entsprechend einem mittleren Fehler von $\pm 3\%$.

2. Aminoantipyrin.

4-Aminoantipyrin der Farbwerke Hoechst wurde wiederholt aus Aethanol umkristallisiert, bis es den Schmelzpunkt 109° zeigte.

a) Ermittlung der Reagentienmenge.

Phenolkonzentration:

Jeweils 5 ml einer wässrigen 4-Aminoantipyrin-Standardlösung (50 γ /ml) wurden mit Ammoniak auf p_H 10 gebracht, mit 1 ml Phenollösung verschiedener Konzentrationen (1 bis 6%), sodann mit 5 ml 2%iger Kaliumferricyanidlösung versetzt und die sofort entstandenen Farblösungen im Becherglas-Kolorimeter von Fa. Dr. B. Lange fotometriert. In je 5 Versuchen zeigten 2 bis 6%ige Phenollösungen nach 1 Minute gleiche Farbintensität, danach jedoch zunehmende Farbvertiefung und schliesslich einen flockigen Niederschlag. Der entstandene Farbstoff war jedoch in Chloroform leicht löslich und liess sich bereits durch einmaliges Ausschütteln quantitativ in die organische Phase überführen, in der er über 2 Stunden unverändert beständig ist. Vorsichtshalber wurde jedoch stets mit 2 mal 20 ml Chloroform ausgeschüttelt:

Phenolkonzentration:	1%	2%	3%	4%	5%	6%
Lichtdurchlässigkeit:	72	70	70	70	70	70

Kaliumferricyanidkonzentration:

Auf gleiche Weise wurde unter Konstanthaltung der übrigen Reagentien die Kaliumferricyanidkonzentration variiert. Konzentrationen von 2 bis 4% zeigten in allen Fällen gleiche Farbintensität:

Kaliumferricyanidkonzentration	0,5%	1%	2%	3%	4%
Lichtdurchlässigkeit	76	75	74	74	74

Untersuchung der p_H -Abhängigkeit.

In jeweils 5 ml der wässerigen Standardlösung (50 γ /ml) wurden mittels verdünnter Salzsäure beziehungsweise Natronlauge die p_H -Werte 4, 6, 8, 10 und 12 eingestellt (Spezialindikatorpapier "Merck"), sodann die übrigen Reagentien zugefügt. Bei p_H 4 blieb die Farbbildung aus, p_H 6 und 8 zeigten eine 21%ige, p_H 10 und 12 eine 20%ige Lichtdurchlässigkeit.

Farbbeständigkeit der Chloroformlösung.

Der aus verschiedenen Aminoantipyrinmengen erhaltene Farbstoff wurde mit Chloroform ausgeschüttelt und nach verschiedenen Zeiten fotometriert:

Konzentration	Lichtdurchlässigkeit nach			
	1 Min.	10 Min.	20 Min.	2 Stdn.
10 γ /ml	91	91	91	90
20 γ /ml	82	82	82	82
30 γ /ml	77	77	77	77
40 γ /ml	72	72	72	72
50 γ /ml	68	68	68	67

b) Eichkurve für Aminoantipyrin.

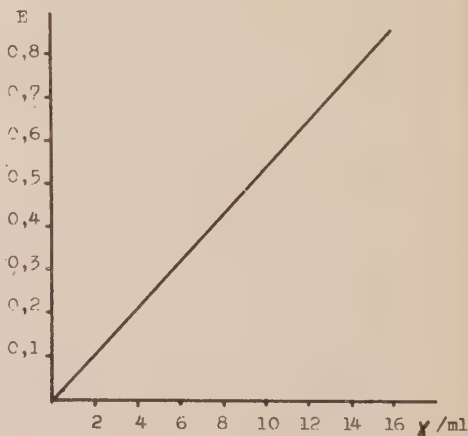
0,8 - 1,2 - 1,6 usw. bis 6,4 ml einer wässerigen Lösung von 10 mg 4-Aminoantipyrin wurden mit Wasser auf 20 ml verdünnt, 1 ml Phenollösung (2%ig) zugefügt, mit Ammoniak (10%ig) auf p_H 10 gebracht und nach Zugabe von 1 ml Kaliumferri-cyanidlösung (2%ig) der gebildete Farbstoff sofort im Scheidetrichter 2 mal mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformschicht wurde abgelassen, durch Zentrifugieren vollständig von der wässerigen Phase abgetrennt und im Elko II mit einer B-Küvette von 1 cm Schichtdicke und Filter S 49 fotometriert. Als Blindwert wird Chloroform eingesetzt. Zur Anlegung der Eichkurve dienten die Mittelwerte von je 8 Versuchen:

Tab. 28

Tabelle und Eichkurve
zur Bestimmung von
4-Aminoantipyrin

γ /ml	E	Transparenz
2	0,11	78
4	0,21	62
6	0,32	48
8	0,43	37
10	0,54	29
12	0,64	23
14	0,75	18
16	0,85	14

Abb. 17



Die Extinktionen ergeben, in ein Koordinatensystem eingetragen, eine durch den Nullpunkt gehende Gerade und befolgen im Bereich von 2 bis 16 γ /ml das Lambert-Beersche Gesetz.

c) Bestimmung von 4-Aminoantipyrin im Harn.

Zu 4 ml einer Lösung von 10 mg Aminoantipyrin in 100 ml Harn wurden 1 ml 2%ige Phenollösung zugefügt, mit 10%igem Ammoniak auf p_H 10 gebracht, nach Versetzen mit 1 ml 2%iger Kaliumferricyanidlösung der entstandene Farbstoff sofort mit 2 mal 20 ml Chloroform ausgeschüttelt und wie unter "Eichkurve" beschrieben, fotometriert. In 7 Versuchen wurden für 10 mg in 100 ml Harn gefunden: 9,7 - 9,8 - 10,2 - 9,6 - 10,0 - 10,0 - 10,3 mg Aminoantipyrin. Der mittlere Fehler beträgt $\pm 4\%$. Als Blindversuch wurde Aminoantipyrin-freier Harn verwendet, der auf die gleiche Art behandelt wurde.

3. 4-Acetylamino-antipyrin.

4-Acetylamino-antipyrin wurde nach den Angaben von J. Halberkann und F. Fretwurst (49) acetyliert und durch wiederholtes Umkristallisieren gereinigt. $F = 198^\circ$. Unverseift reagiert es nicht mit den zur Aminoantipyrin-Bestimmung verwandten Reagentien.

a) Verseifung von 4-Acetylamino-antipyrin zu 4-Aminoantipyrin.

4 ml einer Lösung von 10 mg Acetylamino-antipyrin in 100 ml Wasser wurden mit 5,5 ml verdünnt und 0,5 ml konz. Schwefelsäure zugesetzt. Die Säurekonzentration beträgt etwa 5%. Durch 20 Minuten langes Erhitzen am Rückflusskühler wird das Acetylderivat quantitativ zu Aminoantipyrin verseift. Nach Abkühlen wird mit Ammoniak auf p_H 10 gebracht und wie Aminoantipyrin bestimmt. Durch Multiplikation der gefundenen Werte mit 1,2 erhält man die entsprechende Menge Acetylamino-antipyrin. Im Mittel von 10 Versuchen wurden für 10 mg 9,8 mg wiedergefunden, entsprechend 98%. Die Verseifung verläuft unter diesen Bedingungen praktisch quantitativ.

b) Bestimmung von 4-Acetylamino-antipyrin im Harn.
In einer Mischung von 6 ml Harn mit 1 ml wässriger, 0,4 mg enthaltender Acetylaminoantipyrin-Lösung wurden 2,5 ml Wasser und 0,5 ml konz. Schwefelsäure gegeben, 20 Minuten am Rückfluss-Kühler erhitzt, nach dem Abkühlen mit Ammoniak auf p_H 10 gebracht und, wie unter "Aminoantipyrin" angegeben, bestimmt. In 8 Versuchen wurden für 10 γ /ml Chloroform (= 0,4 mg Ausgangsmenge) gefunden: 9,6 - 10,0 - 9,4 - 10,0 - 10,0 - 10,0 - 9,6 und 10,1. Dies entspricht einem mittleren Fehler von $\pm 3\%$. Zur Vermeidung von Fehlergebnissen wurden gleichzeitig Blindversuche mit reinem Harn durchgeführt, bei denen sich gelegentlich eine leichte Färbung der Chloroform-ausschüttelung bemerkbar machte. Der diesen Extinktionen entsprechende Wert wurde vom Hauptversuch abgezogen.

4. Bestimmung von 4-Acetylamino-antipyrin neben 4-Aminoantipyrin.

7,5 ml Harn, 1 ml wässrige Lösung von 1000 γ 4-Aminoantipyrin, 1 ml wässrige Lösung von 1000 γ 4-Acetylamino-antipyrin (entsprechend 830 γ 4-Aminoantipyrin) und 0,5 ml konz. Schwefelsäure wurden 20 Minuten auf freier Flamme am Rückflusskühler verseift. Nach dem Erkalten wurde mit Ammoniak auf p_H 10 gebracht, 10 ml 2%ige Phenollösung und 14 ml 2%ige Kaliumferricyanidlösung zugesetzt, darauf sofort 2 mal mit 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Hierbei geht der aus 1000 γ Aminoantipyrin und der aus der 1000 γ Acetylamino-antipyrin äquivalenten Menge (= 830 γ) Aminoantipyrin gebildete Farbstoff in die 40 ml Chloroform über (1 ml Chloroform enthält jetzt 1830 : 40 = 45,8 γ). 1 ml der gefärbten Chloroformlösung wurde mit 4 ml Chloroform verdünnt (1 ml = 9,2 γ) und fotometriert. Als Mittelwert aus 10 Versuchen ergab sich eine Konzentration von 9,6 γ /ml

Chloroform. Gleichzeitig durchgeführte Blindversuche ergaben eine Färbung des Chloroforms, die einer Extinktion von $0,04 = 0,8 \text{ } \gamma/\text{ml}$ entsprachen. Der tatsächlich gefundene Wert betrug demnach $8,8 \text{ } \gamma/\text{ml}$ anstelle von $9,2 \text{ } \gamma/\text{ml}$. Das bedeutet, dass von $1830 \text{ } \gamma$ Gesamtausgangsmenge $1760 \text{ } \gamma$ ($= 96\%$) wiedergefunden wurden. Die Bestimmungsmethode liegt also innerhalb der Fehlergrenze von $\pm 4\%$.

5. Adsorptionsuntersuchungen mit anionotropem Aluminiumoxyd "Woelm".

10 ml einer Lösung von 10 mg 4-Aminoantipyrin und 10 mg 4-Acetylaminoantipyrin in 100 ml Harn wurden über eine Säule von ca. 5 g anionotropem Aluminiumoxyd "Woelm" Akt.-Stufe I gegeben und mit 2 mal 10 ml Wasser nachgewaschen. Die durchgelaufene Flüssigkeitsmenge wurde halbiert und in der einen Hälfte das Aminoantipyrin, in der anderen das Acetylaminoantipyrin nach der angegebenen Methode quantitativ bestimmt. Für 10 mg 4-Aminoantipyrin wurden 9,6 - 9,9 - 10,2 und 10,1 mg wiedergefunden, für 10 mg Acetylaminoantipyrin 10,3 - 10,3 - 9,9 und 9,7 mg. Die beiden Stoffe werden demnach nicht an das Aluminiumoxyd adsorbiert.

II. Tabellen zu den Pyramidon-Resorptionsversuchen in vivo.

1. In den folgenden Tabellen sind die pro Zeiteinheit in den Harn ausgeschiedenen Mengen der Hauptabbauprodukte des Pyramidons aufgeführt. Es bedeuten:
Vp.: Versuchsperson.
Spalte I = Zeit in Stunden
Spalte II = Einzelmenge 4-Aminoantipyrin in mg
Spalte III = Einzelmenge 4-Acetylaminoantipyrin in mg.

Tab. 30

Perorale Applikation von 0,5 g Pyramidon

<u>Vp. 1</u>			<u>Vp. 2</u>			<u>Vp. 3</u>		
<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
2	0,6	1,8	2	0,8	2,0	2	2,9	3,6
4	2,7	3,8	4	0,9	5,1	4	3,7	5,3
6	4,9	8,4	6	1,0	15,8	6	6,4	10,0
8	3,7	6,0	8	1,2	14,4	8	7,3	14,0
10	7,4	15,0	10	--	--	10	--	--

<u>Vp. 4</u>			<u>Vp. 5</u>			<u>Vp. 6</u>		
2	1,0	1,6	2	0,0	0,0	2	1,7	3,8
4	1,1	3,1	4	6,2	6,2	4	3,7	10,2
6	2,6	7,2	6	8,2	12,0	6	5,8	13,0
8	4,9	10,0	8	7,6	13,6	8	7,6	12,5
10	3,3	6,5	10	3,2	7,8	10	6,4	12,8

<u>Vp. 7</u>			<u>Vp. 8</u>		
2	1,0	2,6	2	0,5	1,2
4	2,0	4,7	4	1,9	2,7
6	2,2	5,6	6	1,9	1,0
8	3,5	9,7	8	1,2	3,6
10	4,2	9,3	10	1,1	4,0

Perorale Applikation von 0,1 g Pyramidon

<u>Vp. 1</u>			<u>Vp. 2</u>			<u>Vp. 3</u>		
2	0,4	1,0	2	0,5	2,4	2	0,2	0,6
4	0,9	2,1	4	0,4	3,3	4	0,4	0,8
6	1,2	2,0	6	0,3	3,1	6	0,7	0,1
8	1,0	2,4	8	0,3	3,8	8	0,9	2,4

<u>Vp. 4</u>			<u>Vp. 5</u>		
2	0,2	0,6	2	0,5	0,6
4	0,5	1,2	4	1,3	1,4
6	1,0	2,0	6	1,8	2,9
8	0,9	1,9	8	1,3	2,5

Perorale Applikation von 0,02 g Pyramidon

	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
Vp.1	10	1,0	3,8
Vp.2	10	0,2	1,2
Vp.3	10	0,7	0,9
Vp.4	10	0,9	2,8
Vp.5	10	1,9	0,5

Tab. 31

Rektale Applikation von 0,5 g Pyramidon und Oleum Cacao

<u>Vp. 1</u>			<u>Vp. 2</u>			<u>Vp. 3</u>		
<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
2	1,1	1,1	2	0,2	1,4	2	1,5	9,0
4	4,7	3,7	4	3,2	9,8	4	9,6	14,0
6	6,8	10,0	6	3,6	7,7	6	5,5	15,5
8	6,1	8,6	8	12,4	21,9	8	2,9	14,8
10	11,6	12,8	10	7,6	4,4	10	6,9	32,0
<u>Vp. 4</u>			<u>Vp. 5</u>			<u>Vp. 6</u>		
2	1,5	1,1	2	2,8	1,1	2	0,9	2,2
4	2,3	2,8	4	3,2	4,8	4	6,5	14,2
6	11,8	4,1	6	8,0	17,4	6	4,0	9,2
8	12,5	6,1	8	3,8	7,5	8	4,7	13,1
10	3,6	18,5	10	6,6	7,8	10	3,9	15,6
<u>Vp. 7</u>			<u>Vp. 8</u>			<u>Vp. 9</u>		
2	1,1	10,0	2	0,5	4,6	2	0,2	0,3
4	4,2	11,5	4	1,7	9,3	4	0,2	3,5
6	15,9	21,5	6	3,6	14,6	6	1,0	6,8
8	8,1	17,0	8	7,3	22,3	8	0,8	9,0
10	15,0	35,0	10	4,0	13,0	10	1,6	11,1
<u>Vp. 10</u>			<u>Vp. 11</u>			<u>Vp. 12</u>		
2	0,2	0,3	2	1,2	2,1	2	0,0	0,7
4	1,5	3,1	4	1,1	2,6	4	1,1	8,0
6	2,1	4,4	6	2,6	5,5	6	8,0	10,0
8	3,0	5,4	8	2,1	5,0	8	10,0	10,1
10	1,2	8,1	10	--	--	10	6,5	8,8

Tab. 32

Rektale Applikation von 0,5 g Pyramidon und Imhausenmasse H

<u>Vp. 1</u>			<u>Vp. 2</u>			<u>Vp. 3</u>		
I	II	III	I	II	III	I	II	III
2	0,0	5,7	2	1,1	1,9	2	0,3	0,0
4	1,0	11,6	4	3,4	4,9	4	2,1	0,0
6	1,4	2,0	6	5,2	17,6	6	3,3	2,7
8	1,1	8,4	8	11,1	33,2	8	3,4	14,1
10	2,2	16,8	10	7,8	40,2	10	6,7	28,6
<u>Vp. 4</u>			<u>Vp. 5</u>			<u>Vp. 6</u>		
2	4,4	10,3	2	3,3	3,1	2	0,0	0,0
4	2,9	22,0	4	0,9	0,5	4	4,0	4,5
6	1,8	20,1	6	1,7	7,9	6	5,1	8,6
8	6,8	28,4	8	2,8	6,5	8	10,7	24,4
10	2,1	26,8	10	2,5	15,1	10	9,8	3,9
<u>Vp. 7</u>			<u>Vp. 8</u>			<u>Vp. 9</u>		
2	1,2	2,3	2	1,4	1,4	2	1,2	2,4
4	4,9	10,0	4	4,5	5,4	4	2,8	6,0
6	4,0	13,2	6	3,5	5,0	6	4,8	5,3
8	5,3	9,7	8	3,5	6,1	8	6,2	13,5
10	6,8	16,2	10	4,0	6,5	10	4,4	14,0
<u>Vp. 10</u>								
2	1,2	2,3						
4	4,9	10,0						
6	1,4	6,9						
8	5,3	19,7						
10	6,7	16,2						

Tab. 33

Rektale Applikation von 0,5 g Pyramidon und Postonal W

<u>Vp. 1</u>			<u>Vp. 2</u>			<u>Vp. 3</u>		
I	II	III	I	II	III	I	II	III
2	0,5	3,4	2	0,5	5,3	2	0,8	0,8
4	2,0	9,9	4	0,7	8,3	4	1,6	2,9
6	5,6	21,2	6	1,6	12,3	6	6,5	13,5
8	1,9	21,6	8	0,5	17,3	8	3,1	19,3
10	1,5	11,0	10	0,5	17,2	10	1,5	15,4

Vp. 4

<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
2	0,6	1,4
4	3,1	4,5
6	7,7	29,0
8	3,3	9,2
10	1,2	11,4

Vp. 5

<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
2	0,6	2,1
4	1,5	5,8
6	4,9	12,2
8	2,1	12,8
10	1,2	13,4

Vp. 6

<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>
2	0,4	1,3
4	3,6	5,4
6	8,0	25,1
8	3,6	11,6
10	1,9	13,8

Vp. 7

2	0,3	8,3
4	2,7	9,1
6	5,1	12,7
8	7,4	24,2
10	3,1	11,5

Vp. 8

2	0,1	2,2
4	1,8	4,7
6	2,7	13,8
8	9,2	53,3
10	1,5	19,6

Vp. 9

2	1,9	2,8
4	2,0	8,3
6	6,6	31,4
8	2,7	21,2
10	1,6	15,4

Vp. 10

2	0,9	0,8
4	0,8	22,4
6	1,2	24,7
8	1,2	12,4
10	5,4	26,6

Vp. 11

2	0,5	1,4
4	0,2	4,6
6	2,7	8,3
8	7,3	13,6
10	3,3	6,1

Vp. 12

2	0,8	0,7
4	2,4	3,7
6	4,8	9,7
8	5,1	9,7
10	4,4	9,4

2. In den folgenden Tabellen sind die in den Tabellen 30 bis 33 aufgeführten Mengen von 4-Aminoantipyrin und 4-Acetylaminoantipyrin auf Pyramidon umgerechnet. Hierfür ist 4-Aminoantipyrin mit 1,14 und 4-Acetylaminoantipyrin mit 0,94 zu multiplizieren.

Es bedeuten:

Vp. = Versuchsperson.

A = 4-Aminoantipyrin, umgerechnet auf Pyramidon in mg.

B = 4-Acetylaminoantipyrin, umgerechnet auf Pyramidon in mg.

Gesamt = Die in 10 Stunden ausgeschiedene Gesamtmenge an A und B.

"C" = A + B" = Die unter "Gesamt" aufgeführte Menge A und B addiert.

Tab. 34

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach oraler Gabe von 0, 5 g Pyramidon

Beobachtungszeit 10 Stunden

Vp.	2 Stunden		4 Stunden		6 Stunden		8 Stunden		10 Stunden		Gesamt		C =	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A + B	
1	0,7	1,7	3,1	3,6	5,6	7,9	4,2	5,6	8,5	14,1	22,0	32,9	54,9	
2	0,9	1,9	1,0	4,8	1,1	14,8	1,4	13,5	--	--	4,4	35,0	39,4	
3	3,3	3,4	4,2	5,0	7,3	9,4	8,3	13,1	--	--	23,1	30,9	54,0	
4	1,1	1,5	1,3	2,9	3,0	6,8	5,6	9,4	3,8	6,1	14,8	26,7	41,5	
5	0,0	0,0	7,1	5,8	9,4	11,3	8,7	12,8	3,6	7,3	28,9	37,2	66,1	
6	1,9	3,6	4,2	9,5	6,6	12,2	8,7	11,7	7,3	12,0	28,7	49,0	77,7	
7	1,2	2,4	2,3	4,4	2,5	5,3	4,0	9,1	4,8	8,7	14,8	29,9	44,7	
8	0,6	1,1	2,2	2,7	2,2	0,9	1,4	3,4	1,3	3,8	7,7	11,9	19,6	

Mittelwerte 1,2 2,0 3,2 4,8 4,7 8,6 5,3 9,8 3,6 6,5 18,0 31,7

2 Stdn 3,2 8,0 13,3 15,1 10,1 49,7 49,7

Tab. 35

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach oraler Gabe von 0,1 g Pyramidon Beobachtungszeit 8 Stunden

Vp.	2 Stunden		4 Stunden		6 Stunden		8 Stunden		Gesamt		C =	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A + B	
1	0,45	0,9	1,0	2,0	1,4	1,9	1,15	2,35	4,0	7,15	11,15	
2	0,55	2,35	0,45	3,1	0,35	2,9	0,35	3,6	1,7	12,0	13,7	
3	0,2	0,55	0,45	0,75	0,8	0,1	1,0	2,25	2,45	3,65	6,1	
4	0,2	0,55	0,55	1,1	1,15	1,9	1,0	1,8	2,9	5,35	8,25	
5	0,55	0,55	1,5	1,3	2,0	2,7	1,5	2,35	5,55	6,9	12,45	
Mittelwerte	0,4	1,0	0,8	1,6	1,1	1,9	1,0	2,5	3,3	7,0		
2 Stdn -werte	1,4		2,4		3,0		3,5		10,3		10,3	

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach oraler Gabe von 0,02 g Pyramidon Beobachtungszeit 10 Stunden

Vp.	A		B		C	
	A	B	A	B	C	
1	1,1	3,6	4,7			
2	0,2	1,1	1,3			
3	0,8	0,85	1,65			
4	1,0	2,6	3,6			
5	2,2	0,5	2,7			
			Mittelwerte	1,06	1,72	2,78
			2 Stdn -werte	2,2		2,8

Tab. 36

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach rektaler Gabe von 0,5 g Pyramidon und Oleum Cacao
Beobachtungszeit 10 Stunden

Vp.	2 Stunden		4 Stunden		6 Stunden		8 Stunden		10 Stunden		Gesamt		C = A + B
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	1,25	1,0	5,35	3,5	7,75	9,4	7,1	8,1	13,2	12,0	34,7	34,0	68,7
2	0,2	1,3	3,65	9,3	4,1	7,2	14,2	20,6	8,7	4,1	29,9	42,5	72,4
3	1,5	8,5	10,9	13,1	6,3	14,5	3,3	13,9	7,9	30,0	29,9	80,0	109,9
4	1,7	1,0	2,6	2,6	13,5	3,85	11,0	5,7	4,1	17,4	32,9	30,5	63,4
5	3,2	1,0	3,7	4,5	9,1	16,3	4,3	7,05	7,5	7,3	27,8	36,2	64,0
6	1,0	2,1	7,4	13,3	4,6	8,65	5,9	12,3	4,45	14,6	23,4	51,0	74,4
7	1,25	9,4	4,8	10,8	18,1	20,1	9,2	16,0	17,1	33,0	49,5	89,3	138,8
8	0,6	4,3	1,9	8,75	4,1	13,7	8,3	21,0	4,6	12,2	19,5	60,0	79,5
9	0,2	0,3	0,2	3,3	1,1	6,3	0,9	8,5	1,8	10,4	4,2	28,8	33,0
10	0,2	0,3	1,7	2,9	2,4	4,1	3,4	5,1	1,35	7,6	9,1	20,0	29,1
11	1,35	2,0	1,25	2,4	3,0	5,2	2,4	4,7	--	--	8,0	14,3	22,3
12	--	0,7	1,25	7,5	9,1	9,4	11,4	9,5	7,4	8,2	29,2	35,3	64,5
Mittel -werte	1,0	2,6	3,7	6,8	6,9	9,1	6,8	11,0	6,5	13,1	24,8	43,5	68,3
2 Stdn -werte	3,6		10,5		16,0		17,8		19,6		68,3		68,3

Tab. 37

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach rektaler Gabe von 0,5 g Pyramidon und Imhausen H
 Beobachtungszeit 10 Stunden

Vp.	2 Stunden		4 Stunden		6 Stunden		8 Stunden		10 Stunden		Gesamt		C = A + B
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	0,0	5,35	1,1	10,9	1,6	1,9	1,25	7,9	2,5	15,8	6,5	41,9	48,4
2	1,25	1,8	3,9	4,6	5,9	16,6	12,6	31,2	8,9	37,8	32,6	92,0	124,6
3	0,3	0,0	2,4	0,0	3,8	2,5	3,9	13,3	7,6	27,0	18,0	42,8	60,8
4	5,0	9,7	3,3	20,7	2,05	19,0	7,7	26,7	2,4	25,2	20,5	101,3	121,8
5	3,8	2,8	1,1	0,5	1,9	7,4	3,2	6,1	2,85	14,3	12,9	31,1	44,0
6	0,0	0,0	4,6	4,2	5,7	8,1	12,2	22,9	11,2	3,7	33,7	38,9	72,6
7	1,4	2,2	5,6	9,4	4,6	12,4	6,05	9,1	7,75	15,2	25,4	48,3	73,7
8	1,6	1,3	5,15	4,9	4,0	4,55	4,0	5,55	4,55	5,9	19,3	22,2	41,5
9	1,4	2,1	5,6	9,1	4,8	7,4	6,1	18,8	7,65	19,8	25,6	57,2	82,8
10	1,3	2,3	3,1	5,7	5,4	5,0	6,9	12,5	4,9	13,0	21,6	38,5	60,1
Mittel -werte	1,6	2,7	3,6	7,0	4,0	8,5	6,4	15,4	6,0	17,8	21,6	51,4	

2 Stdn -werte	4,3	10,6	12,5	21,8	23,8	73,0	73,0
------------------	-----	------	------	------	------	------	------

Tab. 38

Ablauf der Pyramidonausscheidung nach rektaler Gabe von 0,5 g Pyramiden und Postonal W

Beobachtungszeit 10 Stunden

Vp.	2 Stunden		4 Stunden		6 Stunden		8 Stunden		10 Stunden		Gesamt		C = A + B
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	
1	0,6	3,2	2,3	9,3	6,4	20,0	2,2	20,2	1,7	10,3	13,2	63,0	76,2
2	0,6	5,0	0,8	7,8	1,8	11,5	0,6	16,3	0,6	16,3	4,4	56,8	61,2
3	0,9	0,75	1,8	2,7	7,4	12,7	3,5	18,1	1,7	14,4	15,3	48,75	64,05
4	0,7	1,3	3,5	4,2	8,8	27,2	3,8	8,75	1,3	10,7	18,1	52,15	70,25
5	0,7	2,0	1,7	5,45	5,6	11,5	2,4	11,9	1,4	12,6	11,8	43,45	55,25
6	0,45	1,2	4,1	5,1	9,1	23,6	4,1	10,9	2,2	13,0	19,95	53,80	73,75
7	0,3	7,8	3,1	8,55	5,8	11,9	8,4	22,7	3,5	10,8	21,10	61,75	82,85
8	0,1	2,1	2,0	4,4	3,1	13,0	10,5	50,1	1,7	18,4	17,4	88,0	105,4
9	2,2	2,6	2,3	7,8	7,5	29,5	3,1	20,0	1,8	14,5	16,9	74,4	91,3
10	1,0	0,75	0,9	21,0	1,35	23,2	1,35	11,6	6,15	25,0	10,75	81,55	92,30
11	0,6	1,3	0,2	4,3	3,1	7,8	8,3	12,8	3,8	6,7	16,0	32,9	48,9
12	0,9	0,65	2,7	3,5	5,5	9,2	5,8	9,2	5,0	9,3	19,9	31,85	51,75
Mittel -werte	0,75	2,4	2,1	7,0	5,45	16,75	4,5	17,7	2,6	13,5	15,4	57,3	
2 Stdn -werte	3,15		9,1		22,15		22,2		16,1		72,7		72,7

C. Modellversuche mit Chinin.

I. Abgaberversuche.

Zur Feststellung der Abgabe des Chinins aus den Zäpfchen an gepuffertes Wasser war die Versuchsanordnung die gleiche wie bei den Dialyse-Versuchen, jedoch wurden die Suppositorien direkt in die mit 100 ml Phosphatpufferlösung vom p_H 8 beschickten, auf 37° vorgewärmten Glaszylinder eingebracht, bei 37° geschüttelt und nach 10, 20 und 30 Minuten je 1 ml Lösung zur Chininbestimmung entnommen. Die Chininbestimmung erfolgte auch hier nach der Methode von A.O. Gettler und J. Sunshine (57), wie unter "Bestimmung des Chinins im Harn" angegeben. Die Mittelwerte aus je 5 Versuchen waren:

Tab. 39

Abgaberversuche

Supp. Masse	10 Minuten		20 Minuten		30 Minuten	
	mg	%	mg	%	mg	%
Oleum Cacao	57,5	11,5	107,0	21,4	140,0	28,0
Imhausen H	93,0	18,6	145,0	29,0	153,5	30,7
Stadasuppol	500,0	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0
Butyr.Tego E	125,0	25,0	192,0	38,4	290,0	58,0
Postonal W	500,0	100,0	500,0	100,0	500,0	100,0
Gelat. alba	480,0	96,0	495,0	99,0	500,0	100,0

II. Dialyse-Versuche.

Ein "Cellophan"-Dialysierschlauch (Fa. Kalle & Co. AG. Wiesbaden-Biebrich) mit einer Porenweite zwischen 25 und 80 A wurde so zugeschnitten, dass nach Abzug der zum Verschliessen notwendigen Schlauchteile eine dialysierende Fläche von 40 cm^2 vorhanden war. In diese Schlauchstücke wurde je ein Zäpfchen mit 2 ml Wasser eingebracht und die beiden offenen Enden durch

mehrmaliges Falten und Zusammenpressen mit Metallklammern verschlossen. Jedes Schlauchstück wurde in einen mit 100 ml destilliertem Wasser beschickten, gut verschliessbaren 200 ml-Glaszylinder gebracht, deren vier in einem Metallkasten derartig befestigt, dass sie von durchgeleiteter, mit einem Hoeppler-Ultrathermostaten auf 37° konstant gehaltenem Wasser allseits umgeben waren (vgl. Abb. 18). Der mit Eintauchthermometer versehene Kasten wurde durch eine Schüttelmaschine mit einer Frequenz von 105/min in schaukelnder Bewegung gehalten. Nach 1, 2 und 3 Stunden wurden jeweils 2 ml der Aussenflüssigkeit

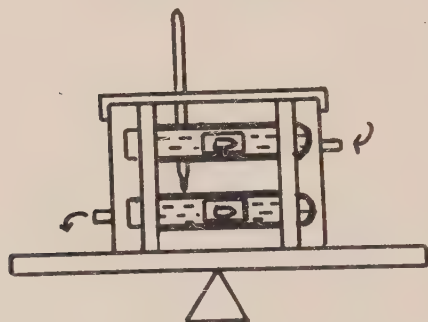


Abb. 18

entnommen und das diffundierte Chinin quantitativ bestimmt. Die Ergebnisse zeigt Tab. 40, in der sich die %-Werte aus dem Verhältnis von dialysierter zu eingewogener Menge (jeweils 0,5 g Chininsulfat pro Zäpfchen) errechnet.

Tab. 40

Dialysiersversuche

Supp. Masse	1 Stunde		2 Stunden		3 Stunden	
	mg	%	mg	%	mg	%
Oleum Cacao	6,1	1,2	10,4	2,1	13,1	2,6
Imhausen H	52,6	10,5	95,3	19,1	129,8	25,9
Stadasuppol	18,6	3,7	47,9	9,6	69,2	13,8
Butyr.Tego E	62,0	12,4	111,1	22,2	150,8	30,1
Postonal W	43,3	8,6	89,1	17,8	108,9	21,8
Gelat. alba	58,0	11,6	104,9	21,0	156,5	31,3
Chinin.sulf. (Subst.)	63,0	12,6	112,2	22,4	164,9	33,0

III. Diffusionsversuche.

a) Versuchsanordnung.

3,0 g Streifenagar und 3,0 g Gelatina alba wurden 12 Stunden in 94 ml Wasser quellen lassen, anschliessend im Sikotopf 30 Minuten auf 105° gehalten, die entstandene visköse Lösung mit verdünnter Schwefelsäure auf p_H 1 gebracht und in 18 cm lange, am unteren Ende mit Korken verschlossene Glasröhren (innerer Durchmesser 13 mm) derartig eingegossen, dass sie eine 16 cm hohe Füllschicht erhielten. Nach Erstarren und Abkühlen auf 37° (Brutschrank) wurde jede Röhre mit einem zylindrisch geformten Zäpfchen gleichen Durchmessers beschickt, die Grenzfläche aussen markiert, im Brutschrank belassen und dabei nach 8, 24, 32 und 48 Stunden im U.V.-Licht das Vordringen des blau fluoreszierenden Chinins gemessen. Verliefen die Grenzen der Diffusionszonen schräg, so wurden die Mittelwerte berechnet.

b) Die Herstellung der Zäpfchen erfolgte in kleinen Glasröhren von 5 cm Länge und 13 mm innerem Durchmesser, wobei das Volumen innerhalb der Röhren durch einen darin verschiebbaren Gummistopfen so verändert werden konnte, dass 2 g Suppositorienmasse mit 0,5 g Chinin. sulf. beziehungsweise 0,365 g basicum ein von zwei ebenen Flächen begrenztes, zylindrisches Zäpfchen ergaben.

c) Fotografische Aufnahmetechnik mit Hilfe von U.V.-Licht. Zur Absorption des U.V.-Lichtes wurden ein Ultraviolett-Filter der Fa. Zeiss Ikon S 27:352 / U.V. und ein Ultraviolett-Filter der Fa. Biermann und Weber 27 E 020 U.V. auf einer Vorsatzlinse für Aufnahmen der Fa. Zeiss Ikon A 32.910/0,5 befestigt. Als Aufnahmegerät diente eine Zeiss Ikon CONTINA mit einem Tessar 1 : 2,8/45 mm Objektiv und einem Synchro-Compur Verschluss. Der Fotoapparat befand sich zur Aufnahme 18 cm weit

von der Unterlage entfernt. Zwischen Apparat und Unterlage wurde die U.V.-Lampe (Fa. Quarzlampen G.m.b.H. Hanau) so aufgestellt, dass sie 10 cm von der Linsenvorderkante und 30 cm von den Diffusionsröhren entfernt war. Die Entfernung Apparat-Diffusionsröhren betrug also 40 cm. Letztere befanden sich 11 cm über der Unterlage. Der nicht fluoreszierende Teil der Diffusionsröhren wurde von einer seitlich befestigten Lichtquelle beleuchtet, die vom Fotoapparat 65 cm und von den Röhren 95 cm entfernt war. Die Belichtungszeiten wurden mit Hilfe einer Stoppuhr gemessen. Die Aufnahmedaten waren:
Blende 11, Belichtungszeit 3,5 sec., Entfernungseinstellung am Linsensystem 2 m und tatsächliche Entfernung 40 cm.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) H. Bosserhoff: Pharmaz.Zentr.halle f.Deutschl.84,
176-79 (1943)
- 2) H. Lossen: Verh.d.Dtsch.Röntgenges.Bd.XIII,48-53
(1922)
- 3) F. Gstirner: Pharmaz.Ind.11,419-22 (1944)
- 4) H. Gubitz u. K. Gubitz: Dtsch.Apoth.Ztg.92,555,(1952)
- 5) W. Kern: Wissenschaftl.Verlagsges.3.Aufl.Stuttgart
(1951)
- 6) E. Soos: Scientia Pharmaz.20,233 (1952)
- 7) J. Büchi u. P. Oesch: Pharmaz.Act.Helv.18,333 (1943)
- 8) H. Hofmann u. U.H. Hornbogen: Pharmaz.Zentr.halle,
89,369 (1950)
- 9) H. Gfeller: Pharmaz.Act.Helv.2,13-14 (1934)
- 10) K. Münzel: Schw.Apoth.Ztg.90,125-35 (1952)
- 11) L. Middendorf: Diss.Mainz 1951
- 12) W. Awe: Dtsch.Apoth.Ztg.59,295 (1944)
- 13) H. Lehmann: Pharmaz.Act.Helv.21,355 (1946)
- 14) H. Köhler: Pharmaz.Nachrichten, 87,22 (1951)
- 15) E. Schneider: Südd.Apoth.Ztg.88,431 (1948)
- 16) H. Jäger: Dtsch.Apoth.Ztg.91,832 (1951)
- 17) K. Münzel: Schw.Apoth.Ztg.90,781-89 (1952)
- 18) U. Bogs: Dtsch.Apoth.Ztg.59,311 (1944)
- 19) H. Schelenz: Geschichte der Pharmazie, Springer-Ver-
lag, Berlin 1904
- 20) P. Diepgen: Das Analzäpfchen in der Geschichte der
Therapie, Thieme-Verlag, Stuttgart 1953
- 21) A. Benninghoff: Lehrbuch der Anatomie des Menschen
2.Aufl.J.F.Lehmann Verlag,München-
Berlin 1944
- 22) H. Braus: Anatomie des Menschen 2.Teil Eingeweide,
J.Springer-Verlag, Berlin 1934
- 23) H. Corning: Lehrbuch der Topographischen Anatomie,
Bergmann-Verlag, München 1949
- 24) Rauber-Kopsch: Lehrbuch und Atlas der Anatomie des
Menschen 16.Aufl.G.Thieme-Verlag
Leipzig 1943

- 25) L. Testut: *Traité d'anatomie humaine* 9.éd.Bd.4
appareil de la digestion, Paris Doin 1949
- 26) F. Verzář: *Ergebnisse der Physiologie* (Ascher-Spiro)
Bd. 32, 409-27 (1931)
- 27) H. Bechhold: *Die Kolloide in Biologie und Medizin*,
Th.Steinkopff-Verlag, Dresden u. Leipzig
1929
- 28) R. Höber: *Physikal. Chemie der Zelle*, Leipzig 1922
zit. nach H. Meyer, *Experimentelle Pharmakologie*, Urban u. Schwarzenberg Berlin u.
Wien 1936
- 29) P. Trendelenburg: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* v. A. Bethe, G. v. Bergmann Bd. 4, J. Springer-Verlag
Berlin 1929
- 30) H. Willbrand: *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 212, 9-31 (1950)
- 31) K.W. Merz: *Grundlagen der Pharmakologie*, 2. Aufl. Wissenschaftl. Verlagsges. Stuttgart 1944
- 32) R. Rapp: *Wissenschaftliche Pharmazie in Rezeptur u. Defekturen*, J. Springer-Verlag, Berlin 1929
- 33) H. Wohjan: *Kurze Einführung in die galenische Pharmazie*, Th. Steinkopff-Verlag, Dresden 1938
- 34) A. Cestari: *Atti Ist. Veneto di Sci. mat.-nat.* 101, 721, (1941)
- 35) X.E. Starkenstein: zit. nach 34)
- 36) J. Stokvis: zit. nach 34)
- 37) E. Zunz: *Élément de Pharmacodynamie générale*, Masson et Cie. Editeurs, Paris 1930
- 38) A. Quevauvillier u. Y. Jund: *Ann. Pharm. Franc.* 2, 593, (1951)
- 39) E. Schroff: *Pharmaz. Ztg.* 76, 1239 (1931)
- 40) J. Büchi u. P. Oesch: *Pharmaz. Act. Helv.* 20, 129 (1945)
- 41) J. Ravaut: *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris 1936
- 42) L. Bisotti: *Ric. Stud. Med. Sper. Ital.* 17, 157 (1946);
zit. nach 38)
- 43) K. Bucher: *Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta*, 6, 821 (1948)
- 44) H. Hofmann u. Mitarbeiter: M. Pfeiffer, Diss. Jena 1950
T. Reinhard, Diss. Jena 1950
- 45) R. Charonnat, L. Chevillard u. H. Giono: *Ann. Pharm. Franc.* 7, 627 (1949)
- 46) A. Cachillo u. H. Hassler: *Journ. Americ. Pharmac. Assoc.* 43, 683 (1954)
- 47) F. Dost: *Der Blutspiegel*, G. Thieme-Verlag, Leipzig 1953
- 48) A. Del Pozo u. G. Cemeli: *Galenica Acta I/II* 137-56 (1954)

- 49) J. Halberkann u. F. Fretwurst: Hoppe-Seyler, Ztsch.f. Physiol.Chemie, 285, 95 (1950)
- 50) H. Merkel: zit.nach 59)
- 51) J. Katz: Biochem.Ztsch.36, 144-89 (1911)
- 52) J. Völker: Pflügers Archiv 215, 43 (1926)
- 53) H. Gremels: Dtsch.Ztsch.f.Chirurgie 258, 184 (1943)
- 54) A. Jores: Ergebn.d.inneren Med.48, 574-629 (1935)
- 55) H. Hartmann u. L. Zila: Arch.Exp.Pathol.u.Pharmakol. 83, 221 (1918)
- 56) G. Giemsa u. H. Schaumann: Arch.f.Schiffs-u.Tropenhyg. 11, 3. Beiheft
- 57) A.O. Gettler u. J. Sunshine: Analytic.Chemistry, 23, 779 (1951)
- 58) B.B. Brodie u. S. Udenfriend: J.of Biol.Chemie 158, 705 (1945)
- 59) E. Rohde: Heffter, Handbuch d.exp.Pharmakologie Bd. 2, 1 J.Springer-Verlag, Berlin 1920
- 60) F. Johannessohn: Chinin in d.Allgemeinpraxis, Bureau tot bevordering van het Kinine-Gebruik Amsterdam-W 1930
- 61) H. Hermann, F. Caujolle u. F. Jordan: Compt.rend.acad. Sciences 190, 78-79 (1930)
- 62) K. Kleine: zit.nach 59)
- 63) J. Tschapkewitsch: Biochem.Ztsch.164, 53-60 (1925)
- 64) M. Pantschenkow u. A. Kirstner: Arch.f.Schiffs-u.Tropenhyg. 35, 286-97 (1931)
- 65) O. Jsizaka: Jap.J.med.Sci.Sect.VII, 3, 193-94 (1940) Ref.Chem.Zbl.1942, II, 558
- 66) B.B. Brodie, J.E. Baer u. L.C. Craig: J.of Biol.Chem. 188, 567-81 (1950)
- 67) W. Hennig: Habilitationsschrift in Vorbereitung
- 68) L. Plehn: Zeitsch.f.Hygiene u.Infektionskrankh. 108, 685 (1928) zit.nach 60)
- 69) M. Jaffe: Ber.Dtsch.Chem.Ges. 34, 2737 (1901), 35, 2891 (1902)
- 70) E. Emerson: Journ.o.Organic Chemistry, 8, 417 (1943)
- 71) M.B. Ettinger, C. Ruchhoft a. R. Lishka: Analytical Chemistry, 23, 1783 (1951)
- 72) K. Neuwinger: Galenik-Arbeit Pharmaz.Inst.Mainz 1953
- 73) J. Szembek: Galenik-Arbeit Pharmaz.Inst.Mainz 1953
- 74) O. Neubauer u. O. Warburg: Ztsch.f.phys.Chem. 70, 1-9 (1910)

- 75) F. Knoop u. E. Kertess: Ztsch.f.phys.Chem.71,252-65
(1911)
- 76) F. Mietzsch: Ber.Dtsch.Chem.Ges.71,Abt.A 15-28 (1938)
- 77) R. Kobert: Z.klin.Med.62,57 (1907)
- 78) W. Sieckmann: zit.nach 49)
- 79) F. Verzár: Ergebnisse der Physiologie (Ascher-Spiro)
Bd.32,409-27 (1931)
- 80) M. Gross u. C.H. Becker: Journ.Americ.Pharmac.Assoc.
42,96 (1953)
- 81) E. Lehnartz: Einführung in die chemische Physiologie
J.Springer-Verlag, Berlin 1952
- 82) B. Wurtzschmitt: Fresenius Ztsch.f.analyt.Chem.130,
105-85 (1950)
- 83) F. Haffner u. O. Schultz: Normdosen der gebräuchlichen
Arzneimittel,Wissensch.Verlagsges.Stuttgart
1950
- 84) A. Muralt: Einführung in die praktische Physiologie
J.Springer-Verlag, Berlin u.Heidelberg 1948
- 85) L. Knorr: Liebig's Annalen d.Chemie,238,147,185,192
(1887)

L E B E N S L A U F

=====

Am 14. November 1924 wurde ich, Herbert Weiler, in Duisburg als Sohn des Reichsbahn-Lokomotivführers Mathias Weiler und seiner Ehefrau Adeljunde, geb. Kleuthgen geboren. Vom Jahre 1931 ab besuchte ich die Volksschule zu Duisburg und wurde nach 4jähriger Schulzeit in das dortige Gymnasium aufgenommen. Nach der Versetzung meines Vaters nach Mainz trat ich in das hiesige Gymnasium ein und verliess dieses 1942, da ich zur Wehrmacht einberufen wurde. Nach 2jähriger Dienstzeit wurde ich zum Leutnant d.R. befördert. Bei Kriegsende geriet ich Anfang Mai in amerikanische Gefangenschaft. Aus dieser wurde ich Ende 1945 entlassen. Im Frühjahr 1947 begann ich meine pharmazeutische Ausbildung in der Gemeinde-Apotheke in Mainz-Gonsenheim und bestand im März 1949 die pharmazeutische Vorprüfung. Vom Wintersemester 1949/50 an studierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz Pharmazie und legte nach 6 Semestern die pharmazeutische Prüfung ab. Am 1. April 1953 erhielt ich am Pharmazeutischen Institut der Universität Mainz eine Hilfsassistentenstelle und begann mit der Bearbeitung des vorliegenden Themas. Vom 1. Oktober 1954 an wurde ich mit den Obliegenheiten eines wissenschaftlichen Assistenten betraut. Mit der Beendigung des praktischen Teiles dieser Arbeit trat ich am 15. August 1955 in den Dienst der Farbwerke Hoechst AG., Frankfurt/Main-Hoechst ein, um mich auf die Übernahme eines Betriebes im Ausland vorzubereiten.

